

**WO0114368**

Publication Title:

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING  
INFLUENZA

Abstract:

Pyrazolo[3,4-f]indazole-3,7-dione derivatives are useful in prophylaxis and treatment of influenza virus infection.

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

BEST AVAILABLE COPY

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
1 March 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 01/14368 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 403/12,  
413/12, 417/12, 487/04, A61K 31/416, 31/4162

(21) International Application Number: PCT/US00/23062

(22) International Filing Date: 23 August 2000 (23.08.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/150,763 26 August 1999 (26.08.1999) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): VI-  
ROPHARMA INCORPORATED [US/US]; 405 Eagle-  
view Boulevard, Exton, PA 19341 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): DIANA, Guy, D.  
[US/US]; 1566 Glenmar Drive, Pottstown, PA 19465 (US).

(74) Agents: HAGAN, Patrick, J. et al.; Dann Dorfman Her-  
rell and Skillman, P.C., Suite 720, 1601 Market Street,  
Philadelphia, PA 19103 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

— With international search report.

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING INFLUENZA

(57) Abstract: Pyrazolo[3,4-f]indazole-3,7-dione derivatives are useful in prophylaxis and treatment of influenza virus infection.

WO 01/14368 A1

## COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING INFLUENZA

By Guy D. Diana

### FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds, compositions and methods for the treatment and prevention of influenza infection. In particular, the present invention relates to novel pyrazol[3,4-f]indazole-3,7-dione derivatives, pharmaceutical compositions containing such derivatives and their use in treating  
5 and preventing influenza infection and other viral diseases.

### BACKGROUND OF THE INVENTION

There are three known types of influenza viruses which affect human beings: Influenza A, B and C. Influenza A viruses have been isolated  
10 from many animal species in addition to humans, while the influenza B and C viruses infect mainly humans. The influenza viruses are enveloped viruses containing negative single-stranded RNA's which are segmented and encapsidated. The influenza virus envelope is characterized by the presence of two surface glycoproteins: hemagglutinin and neuraminidase. The influenza A  
15 and B virions are pleomorphic and are usually 80-120 nm in diameter. The influenza C virion has many distinctive properties and is thus distinguished from the closely related A and B virions. Infection with influenza A or B often can cause a highly contagious, acute respiratory illness.

Influenza viruses have a major impact on morbidity leading to  
20 increases in hospitalization and visits to health care providers. High rates of hospitalization are observed for patients over 65 years of age and also for children less than 5 years of age. Influenza virus is also unique among respiratory viruses in being a cause of excess mortality. Furthermore, the spread of influenza virus through a population can result in epidemics which have considerable economic  
25 impact. For example, high rates of mortality were observed due to influenza infection during the influenza epidemics of 1957, 1968 and 1977. Fields  
Virology, Second Edition, Volume 1, pp. 1075-1152 (1990).

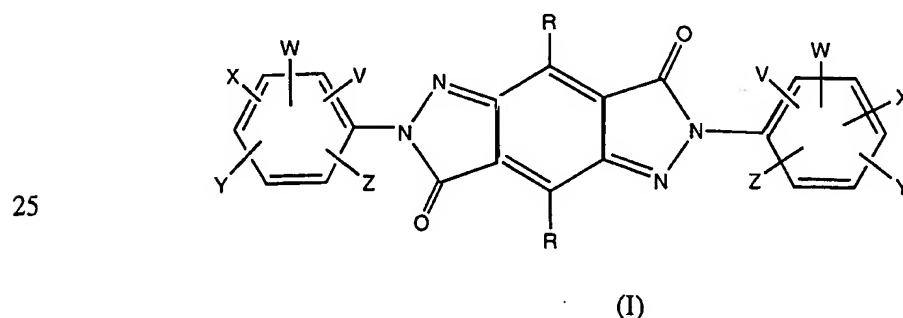
-2-

There are relatively few known compounds that have significant antiviral activity against influenza viruses. Two of these, amantadine and rimantadine, are approved in the United States for the treatment of influenza virus disease. Both compounds are most effective when used prophylactically and influenza viruses develop resistance to both compounds rapidly. See U.S. Patent Nos. 3,152,180 and 3,352,912. Zanamivir, a neuraminidase inhibitor, was recently approved in the United States for treating influenza virus disease. See U.S. Patent No. 5,360,817. Other compounds reported to have activity against influenza viruses are disclosed in U.S. Patents Nos. 3,483,254, 3,496,228, 3,538,160, 3,534,084 and 3,592,934. See also U.S. Patents Nos. 5,684,024 and 5,821,243, which are commonly owned with the present application.

Pyrazolo[3,4-f]indazole-3,7-dione derivatives have been disclosed as having utility as plastic colorants in photography and in the graphic arts. See, for example, U.S. Patent 2,739,153. Insofar as is known, however, such derivatives have not been previously reported as being useful for the treatment or prevention of influenza infection.

### SUMMARY OF THE INVENTION

In accordance with one aspect, the present invention provides compounds, including isomeric forms, of the following structure:

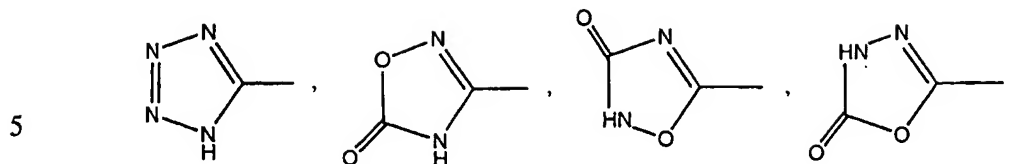


wherein R represents an alkyl ( $C_1$ - $C_6$ ) radical which may be straight or branched;

V represents a substituent selected from the group consisting of  $COOR_1$ ,  $CONR_2R_3$ ,  $SO_2NR_4R_5$  and



-3-

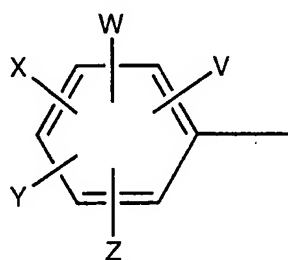


10 W, X, Y and Z represent the same or different substituents selected from the group consisting of hydrogen, alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halogen, monohaloalkyl, dihaloalkyl, perhaloalkyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, COOR' and CONR''R''';

R<sub>1</sub> and R' are the same or different and represent hydrogen or an alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) radical;

15 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'' and R''' are the same or different and represent hydrogen or an alkyl, aryl, aralkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl, acyl or carboxyalkyl radical, said aryl radical and the aryl moiety of said aralkyl radical having the formula:

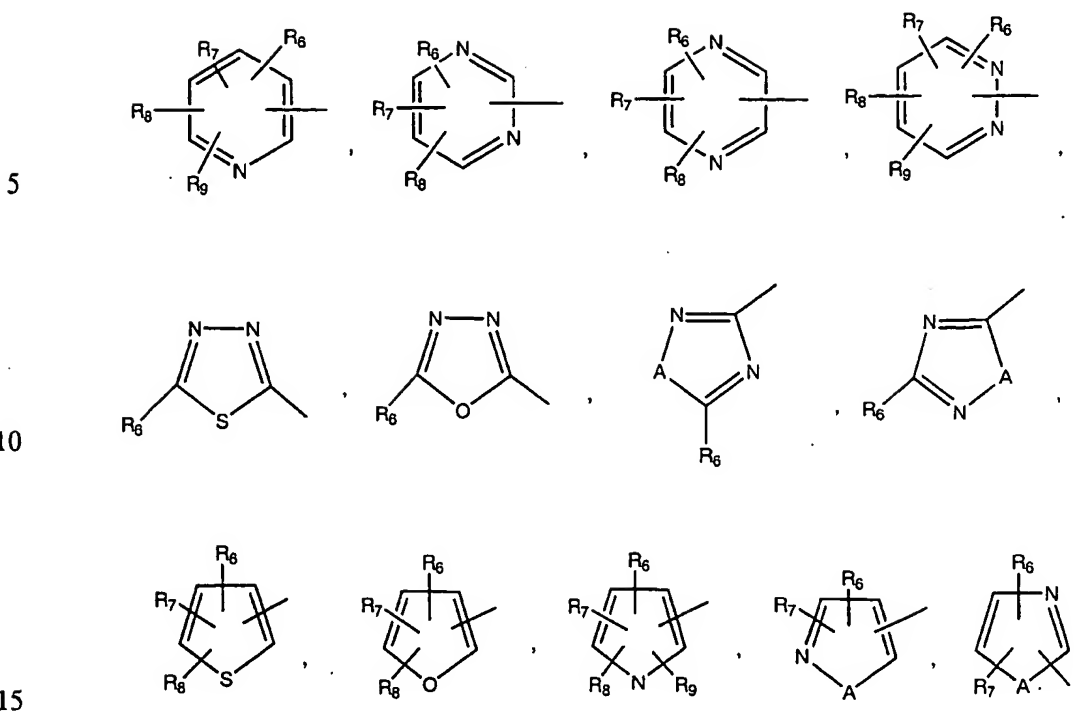
20



25

wherein V, W, X, Y and Z are as previously defined, said heterocyclic radical or the heterocyclic moiety of said heterocyclicalkyl radical having the formula:

30



, wherein A is selected from the group consisting of carbon,  
 20 nitrogen, sulphur or oxygen and R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, and R<sub>9</sub> are the same or different and represent hydrogen, alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halogen, monohaloalkyl, dihaloalkyl, perhaloalkyl, thio, alkoxy, alkylthio, alkylamino, dialkylamino, COOH, CONH<sub>2</sub> and SO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub> and the pharmaceutically acceptable salts of said compound.

According to still another aspect, the present invention provides  
 25 pharmaceutical compositions comprising one or more of the above-described pyrazolo[3,4-f]indazole-3,7-dione derivatives in combination with a pharmaceutically acceptable carrier medium.

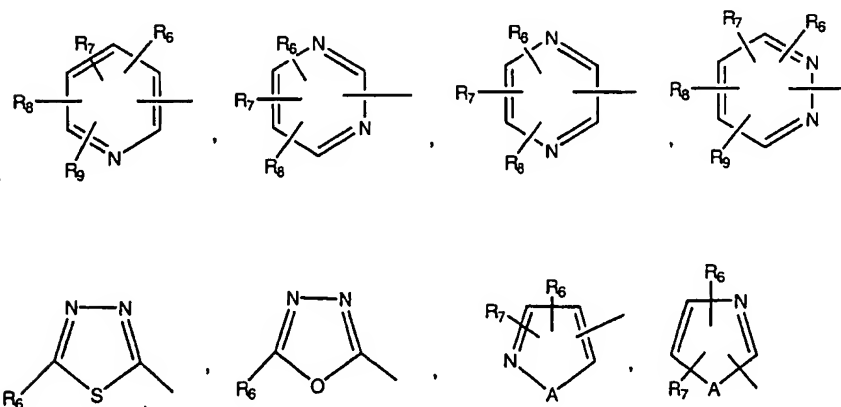
In accordance with yet another aspect, the present invention provides methods for treating and preventing viral influenza infections in living  
 30 hosts by administering an effective amount of the compounds of the invention to a host susceptible to influenza infection or suffering from such an infection.

**DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

The compounds of the invention can be conveniently prepared from known starting materials and specific embodiments of anti-influenza compounds within the scope of the invention are exemplified below.

*In vitro* studies demonstrating the usefulness of the compounds of the invention as antiviral agents against the influenza virus have been performed. Antiviral activity was measured on the basis of inhibition of influenza virus transcriptase. The method for determining the antiviral activity of the compounds of the invention is described in the examples that follow.

Among the particularly preferred embodiments of the invention are compounds, including isomeric forms, having formula I, above, wherein R represents methyl, V represents  $-\text{SO}_2\text{NHR}_4$ , W, X, Y and Z are selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, trifluoromethyl and difluoromethyl and  $\text{R}_4$  represents a heterocyclic group having the formula:



, wherein A is as previously defined and  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  and  $\text{R}_9$  are the same or different and represent hydrogen, alkyl, alkoxy, trifluoromethyl or difluoromethyl, and the pharmaceutically acceptable salts of such compound.

The compounds of the present invention do not include those of formula I, above, in which V represents para- $\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ , and  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$  both represent hydrogen, or in which V represents  $\text{COOH}$  and one of W, X, Y or Z also represents  $\text{COOH}$ . Such compounds are the subject of expired U.S. Patent

-6-

2,739,153. However, the use of such compounds for the treatment or prevention of influenza virus infection is within the scope of this invention.

The term "alkyl" as used herein refers to straight or branched aliphatic hydrocarbon radicals of one to six carbon atoms in length. Similarly,  
5 the term "alkyl", or any variation thereof, used in combination form to name substituents, such as alkoxy (-O-alkyl), alkylthio (-S-alkyl), alkylamino (-NH-alkyl), alkylsulfonyl (-S(O)<sub>2</sub>-alkyl), carboxyalkyl (-alkyl-COOH), or the like, also refers to aliphatic hydrocarbon radicals of one to six carbon atoms in length, and preferably of one to four carbon atoms in length.

10 The term "acyl" is used herein in accordance with its ordinary meaning to refer to an organic radical derived from a carboxylic acid by the removal of the hydroxyl group, such as acetyl, benzoyl or the like.

Isomers of the compound of formula I, above, that are within the scope of the invention include, without limitation, tautomeric forms of such  
15 compound.

As previously noted, the compounds of formula I, above, including their pharmaceutically acceptable salts, exhibit antiviral activity against influenza virus and are useful in treating and/or preventing infections or diseases associated with these viruses in living hosts.

20 The compounds of the invention or precursors (e.g., prodrugs) thereof and their pharmaceutically acceptable salts are also useful in treating and preventing viral infections and diseases in living hosts when used in combination with other active agents, including but not limited to interferons, ribavirin, amantadine, rimantadine, neuraminidase inhibitors, protease inhibitors,  
25 immunoglobulins, immunomodulators, anti-inflammatory agents, antibiotics, antivirals, anti-infectious agents, and the like.

Compounds described herein are also useful in preventing or resolving viral infections in cell, tissue or organ cultures and other *in vitro* applications. For example, inclusion of compounds of the invention as a  
30 supplement in cell or tissue culture growth media and cell or tissue culture components will prevent viral infections or contaminations of cultures not previously infected with viruses. Compounds described above may also be used

to eliminate viruses from cultures or other biological materials infected or contaminated with viruses (e.g., blood), after a suitable treatment period, under any number of treatment conditions as determined by the skilled artisan.

The compounds of the invention can form salts with inorganic and organic bases, including, for example, alkali metal salts, such as Na or K salts, alkaline earth metal salts, such as Ca or Mg salts, ammonium, substituted ammonium and other amine salts such as morpholine, piperidine or pyridine salts. Acid salts of the compounds described above also have antiviral activity. Suitable salt forming acids include both inorganic and organic acids, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, methyl sulfonic acid or the like.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I are prepared following procedures which are familiar to those skilled in the art.

The antiviral pharmaceutical compositions of the present invention comprise one or more of the compounds of formula I above, as the active ingredient in combination with a pharmaceutically acceptable carrier medium or auxiliary agent.

The composition may be prepared in various forms for administration, including tablets, caplets, pills or dragees, or can be filled in suitable containers, such as capsules, or, in the case of suspensions, filled into bottles. As used herein, "pharmaceutically acceptable carrier medium" includes any and all solvents, diluents, or other liquid vehicle, dispersion or suspension aids, surface active agents, isotonic agents, thickening or emulsifying agents, preservatives, solid binders, lubricants and the like, as suited to the particular dosage form desired. Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1975) discloses various carriers used in formulating pharmaceutical compositions and known techniques for the preparation thereof. Except insofar as any conventional carrier medium is incompatible with the anti-viral compounds of the invention, such as by producing any undesirable biological effect or otherwise interacting in a deleterious manner with any other component(s) of the pharmaceutical composition, its use is contemplated to be within the scope of this invention.

-8-

In the pharmaceutical compositions of the invention, the active agent may be present in an amount of at least 0.5% and not more than 90% by weight based on the total weight of the composition, including carrier medium and/or auxiliary agent(s). Preferably, the proportion of active agent varies  
5 between 5 to 50% by weight of the composition.

Pharmaceutical organic or inorganic solid or liquid carrier media suitable for enteral or parenteral administration can be used to make up the composition. Gelatine, lactose, starch, magnesium stearate, talc, vegetable and animal fats and oils, gum, polyalkylene glycol, or other known medicament  
10 components may all be suitable as carrier media or excipients.

The compounds of the invention may be administered using any amount and any route of administration effective for attenuating infectivity of the influenza virus. Thus, the expression "amount effective to attenuate infectivity of influenza virus", as used herein, refers to a nontoxic but sufficient amount of the  
15 antiviral agent to provide the desired treatment of viral infection. The exact amount required will vary from subject to subject, depending on the species, age, and general condition of the subject, the severity of the infection, the particular antiviral agent, its mode of administration, and the like. The anti-influenza compounds of the invention are preferably formulated in dosage unit form for  
20 ease of administration and uniformity of dosage. The expression "dosage unit form" as used herein refers to a physically discrete unit of antiviral agent appropriate for the patient to be treated. Each dosage should contain the quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect either as such, or in association with the selected pharmaceutical carrier medium and/or  
25 the supplemental active agent(s), if any. Typically, the antiviral compounds of the invention will be administered in dosage units containing from about 0.1 mg to about 500 mg of the antiviral agent, with a range of about 1 mg to about 100 mg being preferred.

The compounds of the invention may be administered as such, or in the  
30 form of a precursor from which the active agent can be derived, such as a prodrug. A prodrug is a derivative of a compound described herein, the pharmacologic action of which results from the conversion by chemical or

metabolic processes *in vivo* to the active compound. Prodrugs include, without limitation, esters of the compounds of Formula I, above, having a carboxyl functionality. Such esters may be prepared from simple or functionalized aliphatic alcohols. Such prodrugs may be prepared according to procedures well known in the field of medicinal chemistry and pharmaceutical formulation science.

The compounds may be administered orally, rectally, parenterally, such as by intramuscular injection, subcutaneous injection, intravenous infusion or the like, intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, locally, such as by powders, ointments, drops or the like, or by inhalation, such as by aerosol or the like, depending on the nature and severity of the infection being treated. Depending on the route of administration, the compounds of the invention may be administered at dosage levels of about  $10^{-3}$  to about 120 mg/kg of subject body weight per day and preferably from about  $10^{-2}$  to about 30 mg/kg of subject body weight per day, one or more times a day, to obtain the desired therapeutic effect. By way of example, a suitable dose for oral administration would be on the order of 30 mg/kg of body weight per day, whereas a typical dose for inhalation would be on the order of  $10^{-2}$  mg/kg of body weight per day.

Although the pyrazolo[3,4-f]indazole-3,7-dione derivatives described herein can be administered to any host which is susceptible to influenza infection, the compounds are intended for the treatment of mammalian hosts, and especially humans.

The compounds of the invention will typically be administered from 1 to 4 times a day so as to deliver the above-mentioned daily dosage. However, the exact regimen for administration of the compounds and compositions described herein will necessarily be dependent on the needs of the individual host being treated, the type of treatment administered and the judgment of the attending medical specialist.

In view of the inhibitory effect on influenza virus transcriptase produced by the compounds of the invention, it is anticipated that these compounds will be useful not only for therapeutic treatment of infection, but for influenza viral prophylaxis, as well. The above-noted dosages will be essentially

-10-

the same whether for treatment or prophylaxis of influenza infection.

The following examples are provided to describe the invention in further detail. These examples, which set forth the best mode presently contemplated for carrying out the invention, are intended to illustrate and not to limit the invention.

Example 1 illustrates the chemical synthesis of a compound which is considered to be a representative embodiment of the invention. Any reference to acidification in the example indicates that the intermediate or the compound of the invention was acidified to pH 3.0. The expression "concentrated hydrochloric acid", as used in the example, refers to 3N HCl.

### EXAMPLE 1

**(4,8-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo  
[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis(4-phenylcarbonylaminopropionic acid)**

a.) **4-(3-Acetyl-4,5-dihydro-5-oxo-pyrazol-1-yl)phenylcarbonylaminopropionic acid** - To a solution of 4.16 g (20 mmol) of commercially available 3-(4-amino-benzoylamino)propionic acid in 50 ml of ethanol and 50 ml of H<sub>2</sub>O containing 4.4 ml of conc. HCl at 5°C was added dropwise a solution of 2.8 g (22 mmol) of sodium nitrite in 30 ml of H<sub>2</sub>O. After warming to room temperature, a solution of 4.1 g (22 mmol) of ethyl 3-acetyl-4-oxypentanoate and 8.1 ml of pyridine was added. The red solution was allowed to stir at room temperature for 4 hours, diluted with water (300 ml), and acidified with 1N HCl (100 ml). The precipitate was collected by filtration, washed with water, and rinsed with hexanes to afford 4.0 g of the hydrazone intermediate. A suspension of this 4.0 g of the hydrazone intermediate in 25 ml of 1 N NaOH was sonicated for 10 minutes producing a red solution. Upon acidification with 1 N HCl, a gray precipitate formed. Filtration provided 3.2 g of the product as a dark gray solid, mp >250°C.

b.) **(4,8-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis(4-phenylcarbonylaminopropionic acid)** - A mixture containing 0.1 g (0.3 mmol) of 4-(3-Acetyl-4,5-dihydro-5-oxo-pyrazol-1-



-11-

yl)phenylcarbonylaminopropionic acid, 0.5 g (0.8 mmol) of acetamide, and 0.25 ml of acetic acid was heated at 110°C for 1 hour. Upon cooling to room temperature, the purple reaction mixture was diluted with water (10 ml) and filtered. The solid was washed successively with water and hexanes to afford 98.2 mg of the product.

Other aromatic amine derivatives may be reacted with a  $\beta$ ,  $\beta$ -diacetyl propionate ester to yield a variety of substituted 3-acyl pyrazolones. These undergo bimolecular condensation, under the conditions described in Example 1, above, resulting in additional pyrazolo[3,4-f]indazole-3,7-dione derivatives within the scope of this invention. Representative examples of such compounds are set forth in the table below.

EXAMPLE NO.	COMPOUND NAME
2	(4,8-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (4-(N-pyrimidinyl)benzenesulfonamide)
3	(4,8-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (3-tetrazolylbenzene)
4	(4,8-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (4-(N-1,3,4-thiadiazolyl)benzenesulfonamide)
5	(4,8-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (4-(N-isoxazolyl)benzenesulfonamide)
6	(4,8-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (4-tetrazolylbenzene)
7	(4,8-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (3-(p-methoxy)benzoic acid)

-12-

8	(4,8-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (3-(p-methyl)benzamide)
9	(4,8-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (3-benzenesulfonamide)

5

**EXAMPLE II****INHIBITION OF VIRAL REPLICATION**

An assay for influenza A/WSN virus transcription was performed with detergent-treated purified influenza virions and rabbit globin messenger RNA according to the following procedure. Duplicate reactions (50  $\mu$ l in 96 well polypropylene U-bottom plates) contained 50 mM Hepes, pH 8, 5 mM dithiothreitol (DTT), 5 mM magnesium chloride, 0.02% Triton X-100, 30  $\mu$ M ATP, 0.3  $\mu$ M CTP, 0.5  $\mu$ M GTP, 2  $\mu$ Ci 35S-UTP (Amersham SJ1303), 0.75  $\mu$ g (15  $\mu$ g/ml) purified virions, and 50 ng of rabbit globin messenger RNA. Test compounds were solubilized with 100% dimethylsulfoxide (DMSO) and were present in the reactions at 1% DMSO. Incubation was for 45 minutes at 31°C. Reactions were stopped by the addition of 150  $\mu$ l of ice-cold 7% trichloroacetic acid (TCA) + 2% sodium pyrophosphate containing 50  $\mu$ g/ml yeast tRNA. The TCA precipitates were filtered onto Millipore HATF plates pre-wetted with 200  $\mu$ l of 7% TCA + 2% sodium pyrophosphate without yeast tRNA. Plates were washed four times with 5% TCA + 2% sodium pyrophosphate and filters were dried and punched onto pressure sensitive film, and quantitated using a Molecular Dynamics Storm System.

Representative compounds within the scope of the present invention, as shown in Example 1 and the foregoing table, were evaluated for antiviral activity in assay described above. A measure of the inhibitory activity of compounds of the invention may be expressed as IC<sub>50</sub> values. IC<sub>50</sub> values represent the concentration of the compound required to achieve a 50% inhibition of influenza A/WSN virus transcriptase activity. The results of the assay for

-13-

inhibition of viral transcriptase activity of the compounds tested revealed  $IC_{50}$  values ranging from 0.3 to about 25  $\mu M$ . These low concentrations of test compounds required to achieve 50% inhibition of viral transcriptase activity indicate that the compounds of the invention are effective at inhibiting the influenza A/WSN virus transcription process.

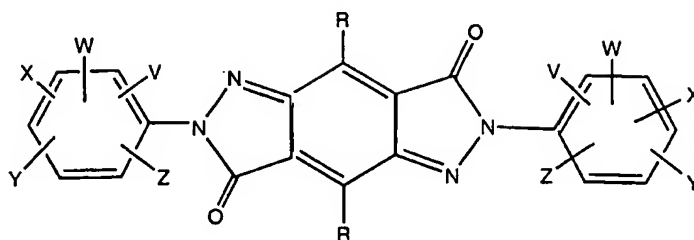
Although the present invention has been described and exemplified in terms of certain preferred embodiments, other embodiments will be apparent to those skilled in the art. The invention is, therefore, not limited to the particular embodiments described and exemplified, but is capable of modification or variation without departing from the spirit of the invention, the full scope of which is delineated by the appended claims.

15

-14-

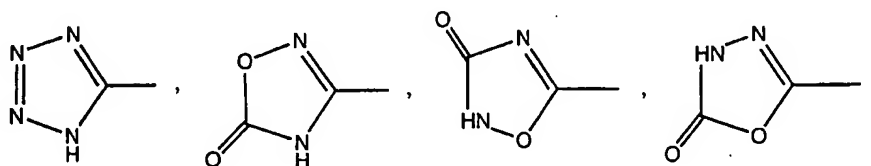
## WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the formula:



wherein R represents an alkyl ( $C_1-C_6$ ) radical which may be straight or branched;

V represents a substituent selected from the group consisting of  $COOR_1$ ,  $CONR_2R_3$ ,  $SO_2NR_4R_5$  and



W, X, Y and Z represent the same or different substituents selected from the group consisting of hydrogen, alkyl ( $C_1-C_6$ ), halogen, monohaloalkyl, dihaloalkyl, perhaloalkyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,  $COOR'$  and  $CONR''R'''$ ;

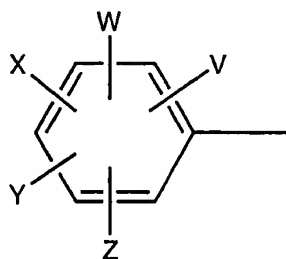
$R_1$  and  $R'$  are the same or different and represent hydrogen or an alkyl ( $C_1-C_6$ ) radical;

-15-

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R''$  and  $R'''$  are the same or different and represent hydrogen or an alkyl, aryl, aralkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl, acyl or carboxyalkyl radical, said aryl radical and the aryl moiety of said aralkyl radical having the formula:

5

10



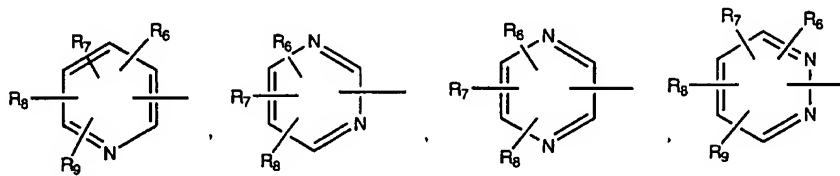
wherein  
previously defined, said

V, W, X, Y and Z are as  
heterocyclic radical or the

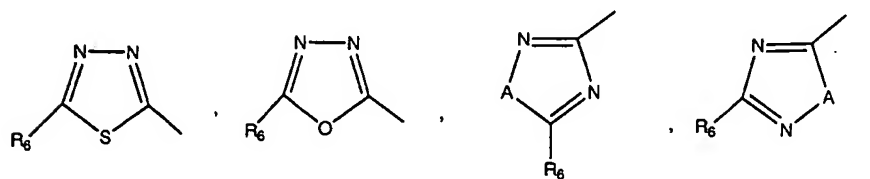
heterocyclic moiety of said heterocyclicalkyl radical having the formula:

15

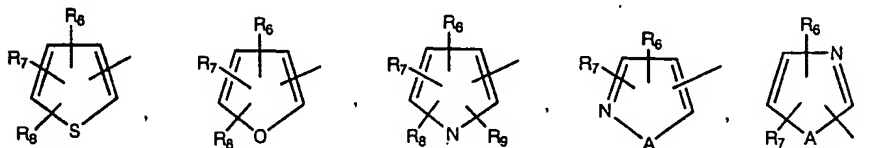
20



25



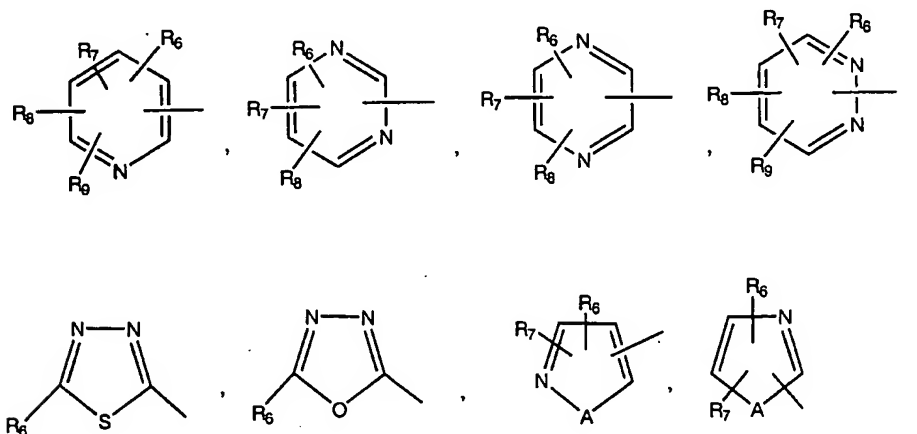
30



-16-

, wherein A is selected from the group consisting of carbon, nitrogen, sulphur or oxygen and  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , and  $R_9$  are the same or different and represent hydrogen, alkyl ( $C_1$ - $C_6$ ), halogen, monohaloalkyl, dihaloalkyl, perhaloalkyl, thio, alkoxy, alkylthio, alkylamino, dialkylamino,  $COOH$ ,  $CONH_2$  and  $SO_2NH_2$ ; and with the proviso that when V in the above formula represents para- $SO_2NR_4R_5$ ,  $R_4$  and  $R_5$  do not both represent hydrogen and that when V in the above formula represents  $COOH$ , none of W, X, Y or Z represents  $COOH$ ; and the isomers and pharmaceutically acceptable salts of said compound.

2. A compound as claimed in claim 1, wherein R represents methyl, V represents  $-SO_2NHR_4$ , W, X, Y and Z are selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, trifluoromethyl and difluoromethyl and  $R_4$  represents a heterocyclic group having the formula:



15

, wherein  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  and  $R_9$  are the same or different and represent hydrogen, alkyl, alkoxy, trifluoromethyl or difluoromethyl.

3. The compound (4,8-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (4-(N-pyrimidinyl)benzenesulfonamide), as claimed in claim 1.

20

-17-

4. The compound (4,8-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (3-tetrazolylbenzene), as claimed in claim 1.

5. The compound (4,8-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (4-(N-1,3,4-thiadiazolyl)benzenesulfonamide), as claimed in claim 1.

6. The compound (4,8-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (4-(N-isoxazolyl)benzenesulfonamide), as claimed in claim 1.

7. The compound (4,8-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (4-phenylcarbonylamino propionic acid), as claimed in claim 1.

8. The compound (4,8-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (4-tetrazolylbenzene), as claimed in claim 1.

9. The compound (4,8-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (3-(p-methoxy)benzoic acid), as claimed in claim 1.

10. The compound (4,8-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (3-(p-methyl)benzamide), as claimed in claim 1.

11. The compound (4,8-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-3,7-dioxo-pyrazolo[3,4-f]indazol-2,6-diyl)bis (3-benzenesulfonamide), as claimed in claim 1.

-18-

12. A pharmaceutical composition for treating or preventing influenza virus infection, said composition comprising a compound as claimed in claim 1 in an amount effective to attenuate infectivity of said virus, and a pharmaceutically acceptable carrier medium.

5

13. A composition as claimed in claim 12 in the form of a solid with a pharmaceutically acceptable excipient.

14. A composition as claimed in claim 12 in the form of a liquid with a pharmaceutically acceptable diluent.

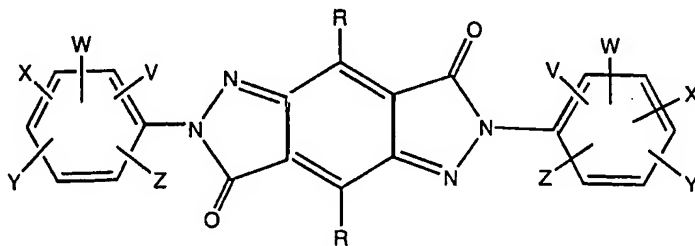
10

15. A composition as claimed in claim 12 in dosage unit form comprising per unit from about 0.1 mg to about 500 mg of said compound.

15

16. A method of treating influenza virus infection in a living host in need of said treatment, said method comprising administering to said living host a therapeutically effective amount of a compound having the formula:

20



25

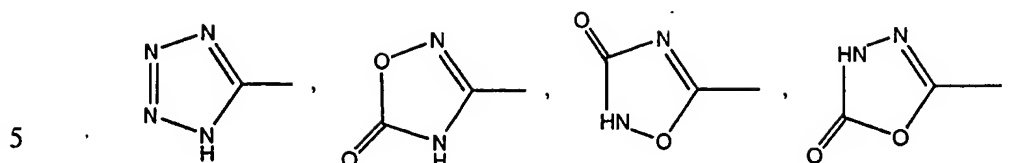
, or a precursor of said compound, wherein R represents an alkyl ( $C_1$ - $C_6$ ) radical which may be straight or branched;

V represents a substituent selected from the group consisting of  $COOR_1$ ,  $CONR_2R_3$ ,  $SO_2NR_4R_5$  and

30



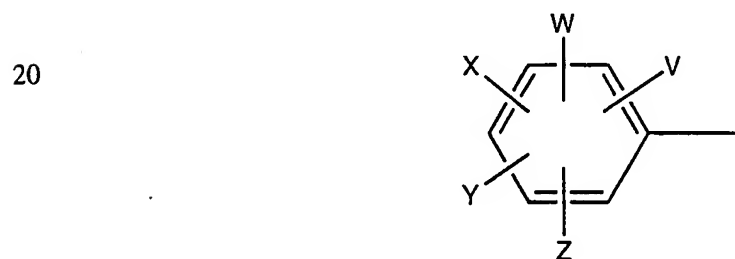
-19-



W, X, Y and Z represent the same or different substituents  
 10 selected from the group consisting of hydrogen, alkyl ( $C_1-C_6$ ), halogen, monohaloalkyl, haloalkyl, perhaloalkyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,  $COOR'$  and  $CONR''R'''$ ;

$R_1$  and  $R'$  are the same or different and represent hydrogen or an alkyl ( $C_1-C_6$ ) radical;

15  $R_2, R_3, R_4, R_5, R''$  and  $R'''$  are the same or different and represent hydrogen or an alkyl, aryl, aralkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl, acyl or carboxyalkyl radical, said aryl radical and the aryl moiety of said aralkyl radical having the formula:

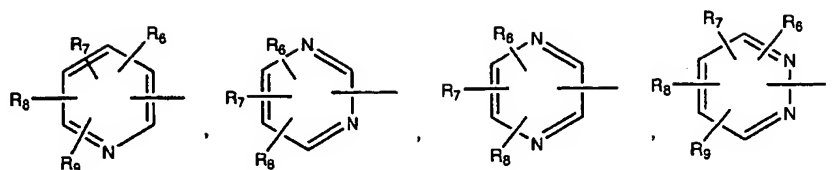


25

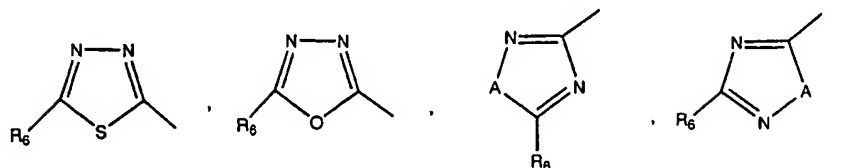
wherein V, W, X, Y and Z are as previously defined, said heterocyclic radical or the heterocyclic moiety of said heterocyclicalkyl radical having the formula:

30

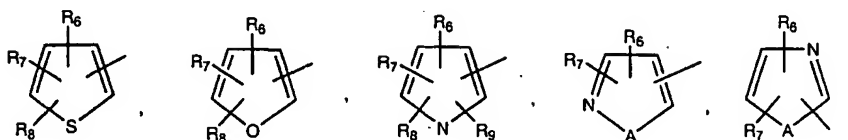
-20-



5



10



, wherein A is selected from the group consisting of carbon,  
 15 nitrogen, sulphur or oxygen and  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , and  $R_9$  are the same or different and  
 represent hydrogen, alkyl ( $C_1$ - $C_6$ ), halogen, monohaloalkyl, dihaloalkyl,  
 perhaloalkyl, thio, alkoxy, alkylthio, alkylamino, dialkylamino,  $COOH$ ,  $CONH_2$   
 and  $SO_2NH_2$ ; and the isomers and pharmaceutically acceptable salts of said  
 compound.

20

17. A method as claimed in claim 16, wherein said compound  
 is administered in unit dosage form containing about  $10^{-3}$  mg to about 120 mg of  
 said compound per kilogram of host body weight per day.

25

18. A method as claimed in claim 17, wherein said unit dosage  
 includes a pharmaceutically carrier medium.

19. A method as claimed in claim 16, wherein a precursor of  
 said compound is administered in the form of a prodrug.

30

-21-

20. A method as claimed in claim 16, wherein said compound or precursor of said compound is administered together, either simultaneously or sequentially, with at least one other therapeutic agent.

5 21. A method as claimed in claim 20, wherein said other therapeutic agent is selected from the group consisting of interferons, ribavirin, amantadine, rimantadine, neuraminidase inhibitors, protease inhibitors, immunoglobulins, immunomodulators, anti-inflammatory agents, antibiotics, antivirals and anti-infectious agents.

10 22. A method as claimed in claim 16, wherein said compound or a precursor of said compound is administered orally.

15 23. A method as claimed in claim 16, wherein said compound or a precursor of said compound is administered rectally.

24. A method as claimed in claim 16, wherein said compound is administered parenterally.

20 25. A method as claimed in claim 16, wherein said compound is administered intracisternally.

26. A method as claimed in claim 16, wherein said compound is administered intravaginally.

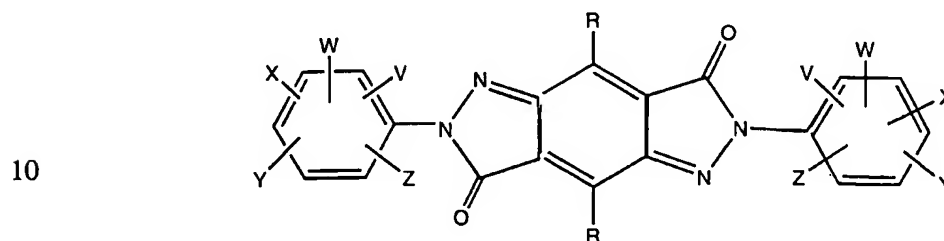
25 27. A method as claimed in claim 16, wherein said compound is administered intraperitoneally.

30 28. A method as claimed in claim 16, wherein said compound is administered locally.

-22-

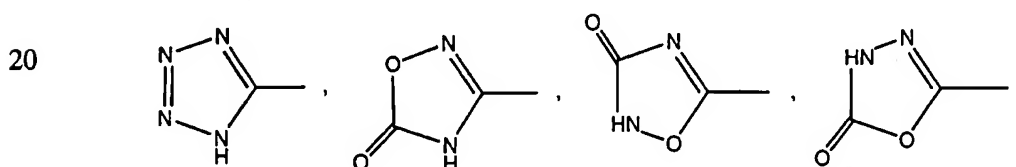
29. A method as claimed in claim 16, wherein said compound is administered by inhalation.

30. A method of preventing influenza virus infection in a living host susceptible to said infection, said method comprising administering to said host a prophylactically effective amount of a compound having the formula:



, or a precursor of said compound, wherein R represents an alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) radical which may be straight or branched;

V represents a substituent selected from the group consisting of COOR<sub>1</sub>, CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, and



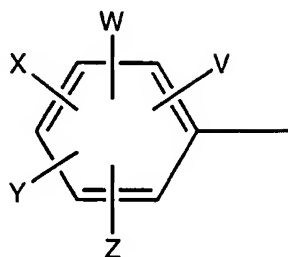
25 W, X, Y and Z represent the same or different substituents selected from the group consisting of hydrogen, alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halogen, monohaloalkyl, dihaloalkyl, perhaloalkyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, COOR' and CONR''R''';

R<sub>1</sub> and R' are the same or different and represent hydrogen or an alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) radical;

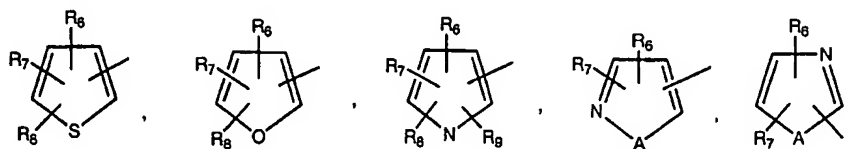
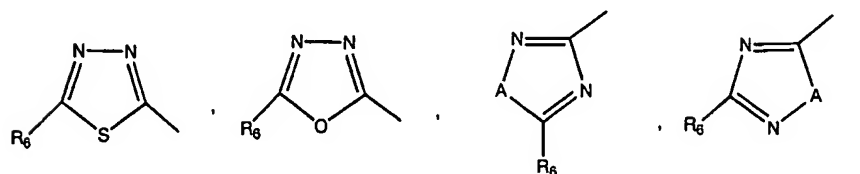
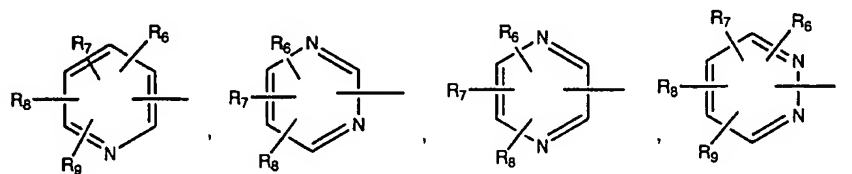
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'' and R''' are the same or different and represent hydrogen or an alkyl, aryl, aralkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl, acyl or

-23-

carboxyalkyl radical, said aryl radical and the aryl moiety of said aralkyl radical having the formula:



wherein V, W, X, Y and Z are as previously defined, said heterocyclic radical or the heterocyclic moiety of said heterocyclicalkyl radical having the formula:



-24-

, wherein A is selected from the group consisting of carbon, nitrogen, sulphur or oxygen and  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , and  $R_9$  are the same or different and represent hydrogen, alkyl ( $C_1$ - $C_6$ ), halogen, monohaloalkyl, dihaloalkyl, perhaloalkyl, thio, alkoxy, alkylthio, alkylamino, dialkylamino,  $COOH$ ,  $CONH_2$ , and  $SO_2NH_2$  and the isomers and pharmaceutically acceptable salts of said compound.

31. A method as claimed in claim 30, wherein said compound is administered in unit dosage form containing about  $10^{-3}$  mg to about 120 mg of said compound per kilogram of patient body weight per day.

32. A method as claimed in claim 31, wherein said unit dosage includes a pharmaceutically acceptable carrier medium.

33. A method as claimed in claim 30, wherein a precursor of said compound is administered in the form of a prodrug.

34. A method as claimed in claim 30, wherein said compound or precursor of said compound is administered together, either simultaneously or sequentially, with at least one therapeutic agent.

35. A method as claimed in claim 34, wherein said other therapeutic agent is selected from the group consisting of interferons, ribavirin, protease inhibitors, immunoglobulins, immunomodulators, amantadine, rimantadine, neuraminidase inhibitors, anti-inflammatory agents, antibiotics, antivirals and anti-infectious agents.

36. A method as claimed in claim 30, wherein said compound or a precursor of said compound is administered orally.

37. A method as claimed in claim 30, wherein said compound or a precursor of said compound is administered rectally.

-25-

38. A method as claimed in claim 30, wherein said compound or a precursor of said compound is administered parenterally.

5 39. A method as claimed in claim 30, wherein said compound or a precursor of said compound is administered intracisternally.

40. A method as claimed in claim 30, wherein said compound or a precursor of said compound is administered intravaginally.

10 41. A method as claimed in claim 30, wherein said compound or a precursor of said compound is administered intraperitoneally.

42. A method as claimed in claim 30, wherein said compound or a precursor of said compound is administered locally.

15

43. A method as claimed in claim 30, wherein said compound or a precursor of said compound is administered by inhalation.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US00/23062**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC(7) :C07D 403/12, 413/12, 417/12, 487/04; A61K 31/416, 31/4162

US CL :Please See Extra Sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/275, 363, 364, 380, 381, 405; 544/327, 331; 548/132, 138, 144, 245, 250, 252, 359.5

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chem. abstr., Vol. 116, No. 8, 24 February 1992 (Columbus, OH, USA), page 108, column 1, the abstract No. 61551r, NAEF, R. 'Synthesis, porton-NMR and electronic absorption spectra of 2,6-disubstituted derivatives of 2,6-dihydrobenz[1,2-c:4,5-c']dipyrazol-3,7-dione, a new cross-conjugated chromophore.' Dyes Pigm., 1991, 17(2), 113-21 (Eng).	1
A	US 5,684,024 A (DIANA ET AL) 04 November 1997 (04/11/97), see entire document.	1-43
A	US 5,821,243 A (DIANA ET AL) 13 October 1998 (13/10/98), see entire document.	1-43

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

12 OCTOBER 2000

Date of mailing of the international search report

14 NOV 2000

Name and mailing address of the ISA/US  
Patent Office at (Patent Office established by 1998)\*  
Box PCTAuthorized officer  
Telephone No. (703) 308-1235



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US00/23062

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL :

514/275, 363, 364, 380, 381, 405; 544/327, 331; 548/132, 138, 144, 245, 250, 252, 359.5

=8.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.35-7.90 (4H, m)

FAB-MS (m/e) : 366 [M+H]<sup>+</sup>

5 実施例1107 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:3,4-Cl<sub>2</sub>-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.13 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.53-1.70 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.29-7.36 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.59-7.66 (3H, m), 7.90-7.94 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 376 [M+H]<sup>+</sup>

15 実施例1108 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:3,4-Me<sub>2</sub>-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.63-1.71 (1H, m), 2.25 (6H, s), 4.18 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.12-7.92 (7H, m)

20 FAB-MS (m/e) : 336 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1109 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:3,4-F<sub>2</sub>-Ph)

25 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.13 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.64 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.19-7.35 (4H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.90-7.94 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 344 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1110 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
3, 4-(MeO)<sub>2</sub>-Ph)

ESI-MS (m/e) : 368 [M+H]<sup>+</sup>

5 实施例1111 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
3, 5-(MeO)<sub>2</sub>-Ph)

ESI-MS (m/e) : 368 [M+H]<sup>+</sup>

10 实施例1112 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
3, 5-Me<sub>2</sub>-Ph)

ESI-MS (m/e) : 336 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1113 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
3, 5-I<sub>2</sub>-4-HO-Ph)

15 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (3H, d, J=6.6Hz), 1.15  
(3H, d, J=6.6Hz), 1.61-1.72 (1H, m), 4.20 (1  
H, d, J=9.9Hz), 5.79 (1H, brs), 7.35-7.94 (6  
H, m)

FAB-MS (m/e) : 576 [M+H]<sup>+</sup>

20

实施例1114 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
2, 4-I<sub>2</sub>-5-HO-Ph)

25 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95 (3H, d, J=6.6Hz), 1.14  
(3H, d, J=6.6Hz), 1.59-1.66 (1H, m), 4.26 (1  
H, d, J=9.7Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.60-7.  
69 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.91-7.95 (1H, m),  
8.14 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 576 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1115 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
3, 5- $I_2$ -4-MeO-Ph)

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.13  
(3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.61-1.72 (1H, m), 3.89+  
5 3.92 (3H, s+s, rotomer), 4.19 (1H, d,  $J=9.8$   
Hz), 7.34-7.93 (6H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 590  $[M+H]^+$

10 実施例1116 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
2, 4- $I_2$ -5-MeO-Ph)

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=7.1$  Hz), 1.14  
(3H, d,  $J=7.1$  Hz), 1.51-1.64 (1H, m), 3.99 (3  
H, s), 4.26 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.22-7.25 (1H,  
m), 7.45 (1H, s), 7.61-7.70 (2H, m), 7.93-7.  
15 95 (1H, m), 8.23 (1H, s)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 590  $[M+H]^+$

20 実施例1117 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
2, 4, 6-Me<sub>3</sub>-Ph)  
ESI-MS ( $m/e$ ): 350  $[M+H]^+$

25 実施例1118 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
4-HO  $(CH_2)_3O$ -3, 5- $I_2$ -Ph)  
 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.16  
(3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.62-1.72 (1H, m), 2.17 (2  
H, dt,  $J=5.7$  Hz), 4.00 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 4.1  
6 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 4.21 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 7.  
38-7.96 (6H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 634  $[M+H]^+$

実施例1119 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
3, 5- $I_2$ -4-n- $PrNHCOCH_2O-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.00  
(3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.15 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.  
58-1.73 (3H, m), 3.38 (2H, q,  $J=6.6$  Hz), 4.2  
1 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 4.49 (2H, s), 6.79-6.82  
(1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.62-7.69 (2H,  
m), 7.90-7.95 (1H, m), 7.92 (2H, s)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 675  $[M+H]^+$

10

実施例1120 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
2-thienyl)

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.04 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.17  
(3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.75-1.90 (1H, m), 4.18 (1  
15 H, d,  $J=10.2$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=3.6, 5.0$  Hz),  
7.26 (1H, dd,  $J=1.1, 3.6$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J$   
=1.1, 5.0 Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 7.56-7.6  
8 (2H, m), 7.89-7.92 (1H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 314  $[M+H]^+$

20

実施例1121 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
2-furyl)

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.01 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.21  
(3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.92-2.06 (1H, m), 4.17 (1  
25 H, d,  $J=9.7$  Hz), 6.39 (1H, dd,  $J=1.8, 3.3$  Hz),  
6.40 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=1.8$  Hz),  
7.58-7.70 (3H, m), 7.88-7.98 (1H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 298  $[M+H]^+$

实施例 1122 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H;Z:Ph; $R$ :3-pyridyl)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.12 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.55–1.70 (1H, m), 4.24 (1  
5 H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.32–7.40 (2H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 7.79–7.83 (1H, m), 7.92–7.96 (1H, m), 8.66 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, brs)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 309 [ $M+H$ ] $^+$

10 实施例 1123 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H;Z:Ph; $R$ :2-naphthyl)

ESI-MS ( $m/e$ ): 358 [ $M+H$ ] $^+$

15 实施例 1124 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H;Z:Ph; $R$ :5-F-1-naphthyl)

ESI-MS ( $m/e$ ): 376 [ $M+H$ ] $^+$

实施例 1125 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H;Z:Ph; $R$ :dibenzothiophene-2-yl)

20 ESI-MS ( $m/e$ ): 414 [ $M+H$ ] $^+$

实施例 1126 ( $R^1$ :6-F; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H;Z:Ph; $R$ :Ph)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.52–1.67 (1H, m), 4.22 (1  
25 H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, dd,  $J=8.5, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.38–7.43 (3H, m), 7.47–7.51 (2H, m), 7.57 (1H, ddd,  $J=4.7, 7.8, 8.5\text{ Hz}$ )

FAB-MS (m/e) : 326 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1127 (R<sup>1</sup>: 7-F; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; Z: Ph;  
R: Ph)

5 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.10  
(3H, d, J=6.6 Hz), 1.64 (1H, m), 4.20 (1H, d,  
J=9.8 Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.35-7.51 (5  
H, m), 7.54-7.58 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 326 [M+H]<sup>+</sup>

10

実施例1128 (R<sup>1</sup>: 8-F; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; Z: Ph;  
R: Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.12  
(3H, d, J=6.6 Hz), 1.61-1.65 (1H, m), 4.20 (1  
15 H, d, J=9.8 Hz), 6.98-7.00 (1H, m), 7.22-7.  
31 (1H, m), 7.38-7.49 (5H, m), 7.90 (1H, dd,  
J=7.6, 11.1 Hz)

FAB-MS (m/e) : 326 [M+H]<sup>+</sup>

20 実施例1129 (R<sup>1</sup>: 9-F; R<sup>2</sup>: H; R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>: H; Z: Ph;  
R: Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.10  
(3H, d, J=6.7 Hz), 1.53-1.64 (1H, m), 4.19 (1  
H, d, J=9.8 Hz), 7.24 (1H, dd, J=7.8, 8.6 Hz),  
25 7.37-7.41 (3H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.61  
(1H, ddd, J=4.3, 7.8, 7.8 Hz), 7.73 (1H, d, J  
=7.8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 326 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1130 ( $R^1$ : 6-MeO;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.09 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.58–1.68 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.21 (1H, d,  $J=9.7\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.33–7.60 (6H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 338  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 实施例1131 ( $R^1$ : 9-MeO;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.08 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.52–1.59 (1H, m), 3.69 (3H, s), 4.15 (1H, d,  $J=9.7\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, dd, 1.0, 8.0Hz), 7.31–7.35 (3H, m), 7.46–7.59 (3H, m), 7.55 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ )  
15 FAB-MS ( $m/e$ ): 338  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例1132 ( $R^1$ : 6-OH;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

20  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.52–1.70 (1H, m), 4.15 (1H, d,  $J=9.7\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, d, 7.6Hz), 7.00 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.34–7.51 (6H, m), 8.03 (1H, brs)  
25 FAB-MS ( $m/e$ ): 324  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例1133 ( $R^1$ : 9-OH;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.79 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.06



(3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.60–1.67 (1H, m), 4.17 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J=1.0, 8.2$  Hz), 7.41–7.64 (7H, m), 9.31 (1H, br s)  
FAB-MS ( $m/e$ ) : 324  $[M+H]^+$

5

実施例1134 ( $R^1$ : 7- $\text{NO}_2$ ;  $R^2$ : H;  $R^3$ : *i*-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.12 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.58–1.68 (1H, m), 4.25 (10 H, d,  $J=9.9$  Hz), 7.41–7.55 (5H, m), 8.45 (1H, dd,  $J=2.2, 8.4$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J=2.2$  Hz)  
FAB-MS ( $m/e$ ) : 353  $[M+H]^+$

15 実施例1135 ( $R^1$ : 8- $\text{NO}_2$ ;  $R^2$ : H;  $R^3$ : *i*-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.12 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.58–1.68 (1H, m), 4.25 (1H, d,  $J=10.0$  Hz), 7.42–7.55 (5H, m), 8.09 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.46 (20 (1H, dd,  $J=1.8, 8.3$  Hz)  
FAB-MS ( $m/e$ ) : 353  $[M+H]^+$

実施例1136 ( $R^1$ : 9- $\text{NO}_2$ ;  $R^2$ : H;  $R^3$ : *i*-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

25  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.76 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.10 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.45–1.59 (1H, m), 4.19 (1H, d,  $J=10.0$  Hz), 7.26–7.38 (5H, m), 7.89 (1H, dd,  $J=7.6, 8.1$  Hz), 8.30 (1H, dd,  $J=0.9, 7.6$  Hz), 8.40 (1H, dd,  $J=0.9, 8.1$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 353 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

実施例1137 ( $R^1$ : 6-NHPh;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

- 5 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.79 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.50-1.56 (1H, m), 4.20 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 5.55 (1H, s), 6.79-6.81 (2H, m), 6.99-7.01 (1H, m), 7.19-7.27 (2H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.39-7.44 (4H, m), 7.46-7.52 (2H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 399 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

実施例1138 ( $R^1$ : 7-Me<sub>2</sub>N;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

- 15 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.10 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.55-1.66 (1H, m), 3.03 (6H, s), 4.19 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 6.84 (1H, dd,  $J=2.5, 8.6$  Hz), 7.08-7.50 (7H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 351 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

20

実施例1139 ( $R^1$ : 7-Me;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

- 25 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.10 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.55-1.65 (1H, m), 2.45 (3H, s), 4.20 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.35-7.42 (4H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=0.7$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 322 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

实施例1140 ( $R^1$ : 8-Me;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.09 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.55-1.68 (1H, m), 2.38 (3H, s), 4.19 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, s), 7.35-7.45 (4H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.79 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 322 [ $M+H$ ] $^+$

10 实施例1141 ( $R^1$ : 7-t-Bu;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.35 (9H, s), 1.63-1.67 (1H, m), 4.20 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.37-7.52 (5H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 364 [ $M+H$ ] $^+$

20 实施例1142 ( $R^1$ : 8-t-Bu;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.27 (9H, s), 1.60-1.65 (1H, m), 4.19 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 7.37-7.52 (5H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=1.6, 8.1\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 364 [ $M+H$ ] $^+$

实施例1143 ( $R^1$ : 7-Br;  $R^2$ : H;  $R^3$ : i-Pr;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.09 (3H, d,  $J=6.65\text{ Hz}$ ), 1.58–1.65 (1H, m), 4.20 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.40–7.50 (6H, m), 7.70–7.79 (2H, m)

5 FAB-MS ( $m/e$ ): 386/388  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例1144 ( $\text{R}^1$ : 8-Br;  $\text{R}^2$ : H;  $\text{R}^3$ : i-Pr;  $\text{R}^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.61–1.63 (1H, m), 4.20 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.38–7.49 (5H, m), 7.70 (1H, dd,  $J=1.9, 8.1\text{ Hz}$ ), 8.03–8.04 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 386/388  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

実施例1145 ( $\text{R}^1$ : 7-Cl;  $\text{R}^2$ : H;  $\text{R}^3$ : i-Pr;  $\text{R}^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.56–1.68 (1H, m), 4.21 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, dd,  $J=0.6, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.37–7.43 (3H, m), 7.44–7.51 (2H, m), 7.55 (1H, dd,  $J=1.9, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=0.6, 1.9\text{ Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 342  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

実施例1146 ( $\text{R}^1$ : 8-Cl;  $\text{R}^2$ : H;  $\text{R}^3$ : i-Pr;  $\text{R}^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.53–1.72 (1H, m), 4.20 (1

H, d,  $J=9.8$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=0.6, 1.7$  Hz),  
7.39–7.48 (5H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=1.7, 8.1$   
Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=0.6, 8.1$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ): 342  $[M+H]^+$

5

实施例1147 ( $R^1: 7-Cl$ ;  $R^2: 8-Cl$ ;  $R^3: i-Pr$ ;  $R^4: H$ ;  
 $Z: Ph$ ;  $R: Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.09  
(3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.60–1.64 (1H, m), 4.19 (1  
10 H, d,  $J=9.9$  Hz), 7.40–7.48 (6H, m), 7.98 (1H,  
s).

FAB-MS ( $m/e$ ): 376  $[M+H]^+$

实施例1148 ( $R^1: 6-Cl$ ;  $R^2: 9-Cl$ ;  $R^3: i-Pr$ ;  $R^4: H$ ;  
15  $Z: Ph$ ;  $R: Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.76 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.09  
(3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.49–1.59 (1H, m), 4.19 (1  
H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.36–7.48 (6H, m), 7.52 (1H,  
d,  $J=8.4$  Hz)

20 FAB-MS ( $m/e$ ): 376  $[M+H]^+$

实施例1149 ( $R^1: 6-OH$ ;  $R^2: 9-I$ ;  $R^3: i-Pr$ ;  $R^4: H$ ;  $Z$ :  
 $Ph$ ;  $R: Ph$ )

$^1H$ NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 0.64 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.  
25 96 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.40–1.52 (1H, m), 4.1  
9 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.  
30–7.40 (5H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 10.  
56 (1H, brs)

FAB-MS ( $m/e$ ): 450  $[M+H]^+$

实施例1150 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H;Z:1,2-naphthyl; $R$ :Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.13 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.55-1.70 (1H, m), 4.21 (1  
5 H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.30-7.40 (3H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 358 [ $M+H$ ] $^+$

10

实施例1151 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H;Z:2,3-naphthyl; $R$ :Ph)

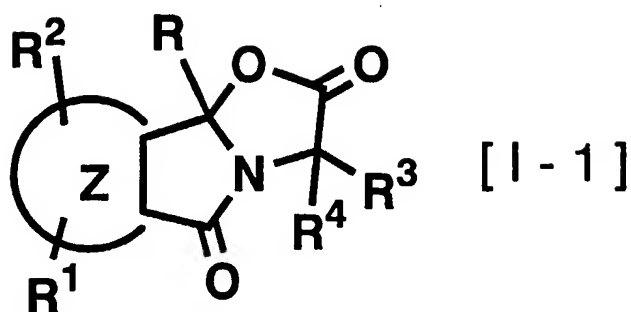
$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.13 (3H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.59-1.67 (1H, m), 4.28 (1  
15 H, d,  $J=10.1\text{Hz}$ ), 7.34-7.43 (3H, m), 7.54-7.76 (4H, m), 7.76 (1H, s), 7.83-7.85 (1H, m), 8.04-8.06 (1H, m), 8.54 (1H, s)

FAB-MS ( $m/e$ ): 358 [ $M+H$ ] $^+$

20 实施例1152 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H;Z:cyclohexenyl; $R$ :Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.79 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.04 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.56-1.80 (5H, m), 2.28-2.30 (4H, m), 4.04 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.391-  
25 7.394 (5H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 312 [ $M+H$ ] $^+$



但し、R<sup>3</sup>は由来するアミノ酸を示す。

実施例 1 1 5 3 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Leucine; R<sup>4</sup>:H; Z:  
 5 Ph; R:Ph)  
 ESI-MS (m/e) : 3 2 2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 1 1 5 4 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Leucine; R<sup>4</sup>:H; Z:  
 Ph; R:Ph)  
 10 ESI-MS (m/e) : 3 2 2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 1 1 5 5 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-NorLeucine; R<sup>4</sup>:  
 H; Z:Ph; R:Ph)  
 ESI-MS (m/e) : 3 2 2 [M+H]<sup>+</sup>  
 15

実施例 1 1 5 6 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-NorLeucine; R<sup>4</sup>:  
 H; Z:Ph; R:Ph)  
 ESI-MS (m/e) : 3 2 2 [M+H]<sup>+</sup>

20 実施例 1 1 5 7 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-AlloLeucine; R<sup>4</sup>:  
 H; Z:Ph; R:Ph)  
 ESI-MS (m/e) : 3 2 2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 1 1 5 8 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-AlloLeucine; R<sup>4</sup>:

H; Z: Ph; R: Ph)

ESI-MS (m/e) : 322 [M+H]<sup>+</sup>

5 实施例1159 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-NorValine; R<sup>4</sup>:H;  
Z: Ph; R: Ph)

ESI-MS (m/e) : 308 [M+H]<sup>+</sup>

10 实施例1160 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-NorValine; R<sup>4</sup>:H;  
Z: Ph; R: Ph)  
ESI-MS (m/e) : 308 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例1161 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Alanine; R<sup>4</sup>:H; Z:  
Ph; R: Ph)  
ESI-MS (m/e) : 280 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1162 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Alanine; R<sup>4</sup>:H; Z:  
Ph; R: Ph)  
ESI-MS (m/e) : 280 [M+H]<sup>+</sup>

20 实施例1163 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Arginine; R<sup>4</sup>:H;  
Z: Ph; R: Ph)  
ESI-MS (m/e) : 365 [M+H]<sup>+</sup>

25 实施例1164 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Arginine; R<sup>4</sup>:H;  
Z: Ph; R: Ph)  
ESI-MS (m/e) : 365 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1165 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Asparagine; R<sup>4</sup>:  
H; Z: Ph; R: Ph)



ESI-MS (m/e) : 323 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1166 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Asparagine; R<sup>4</sup>:  
H; Z:Ph; R:Ph)

5 ESI-MS (m/e) : 323 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1167 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Glutamic Acid;  
R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:Ph)

ESI-MS (m/e) : 338 [M+H]<sup>+</sup>

10

実施例1168 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Glutamic Acid;  
R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:Ph)

ESI-MS (m/e) : 338 [M+H]<sup>+</sup>

15 実施例1169 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Glutamine; R<sup>4</sup>:H;  
Z:Ph; R:Ph)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]<sup>+</sup>

20 実施例1170 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Glutamine; R<sup>4</sup>:H;  
Z:Ph; R:Ph)

ESI-MS (m/e) : 337 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1171 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Histidine; R<sup>4</sup>:H;  
Z:Ph; R:Ph)

25 ESI-MS (m/e) : 346 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1172 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Histidine; R<sup>4</sup>:H;  
Z:Ph; R:Ph)

ESI-MS (m/e) : 346 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1173 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :D-Methionine; $R^4$ :  
H;Z:Ph;R:Ph)

ESI-MS ( $m/e$ ): 340 [M+H]<sup>+</sup>

5 实施例1174 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :L-Methionine; $R^4$ :  
H;Z:Ph;R:Ph)

ESI-MS ( $m/e$ ): 340 [M+H]<sup>+</sup>

10 实施例1175 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :D-Tryptophan; $R^4$ :  
H;Z:Ph;R:Ph)

ESI-MS ( $m/e$ ): 395 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例1176 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :L-Tryptophan; $R^4$ :  
H;Z:Ph;R:Ph)

ESI-MS ( $m/e$ ): 395 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1177 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :D-Tyrosine; $R^4$ :H;  
Z:Ph;R:Ph)

ESI-MS ( $m/e$ ): 372 [M+H]<sup>+</sup>

20

实施例1178 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :L-Tyrosine; $R^4$ :H;  
Z:Ph;R:Ph)

25 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.45 (1H, dd, J=11.5, 14.5 Hz), 3.07 (1H, dd, J=4.4, 14.5 Hz), 4.92 (1H, dd, J=4.4, 11.5 Hz), 5.31 (1H, brs), 6.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34-7.37 (1H, m), 7.39-7.44 (3H, m); 7.46-7.50 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.84-7.87 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 372 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1179 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-HomoPhenylalalanine; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:Ph)

5 ESI-MS (m/e) : 370 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1180 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-HomoPhenylalalanine; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:Ph)

ESI-MS (m/e) : 370 [M+H]<sup>+</sup>

10

実施例1181 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Leucine; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 356 [M+H]<sup>+</sup>

15 実施例1182 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Leucine; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 356 [M+H]<sup>+</sup>

20 実施例1183 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-NorLeucine; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 356 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1184 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-NorLeucine; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

25 ESI-MS (m/e) : 356 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1185 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-AlloLeucine; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 356 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1186 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :L-AlloLeucine; $R^4$ :  
H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 356 [M+H]<sup>+</sup>

5 实施例1187 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :D-NorValine; $R^4$ :H;  
Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 342 [M+H]<sup>+</sup>

10 实施例1188 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :L-NorValine; $R^4$ :H;  
Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 342 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例1189 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :D-Alanine; $R^4$ :H; Z:  
Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 314 [M+H]<sup>+</sup>

20 实施例1190 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :L-Alanine; $R^4$ :H; Z:  
Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 314 [M+H]<sup>+</sup>

25 实施例1191 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :D-Arginine; $R^4$ :H;  
Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 399 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1192 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :L-Arginine; $R^4$ :H;  
Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 399 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1193 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :D-Asparagine; $R^4$ :

H; Z: Ph; R: 4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 357 [M+H]<sup>+</sup>

5 实施例1194 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Asparagine; R<sup>4</sup>:  
H; Z: Ph; R: 4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 357 [M+H]<sup>+</sup>

10 实施例1195 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Glutamic Acid;  
R<sup>4</sup>:H; Z: Ph; R: 4-Cl-Ph)  
ESI-MS (m/e) : 372 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例1196 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Glutamic Acid;  
R<sup>4</sup>:H; Z: Ph; R: 4-Cl-Ph)  
ESI-MS (m/e) : 372 [M+H]<sup>+</sup>

20 实施例1197 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Glutamine; R<sup>4</sup>:H;  
Z: Ph; R: 4-Cl-Ph)  
ESI-MS (m/e) : 371 [M+H]<sup>+</sup>

25 实施例1198 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Glutamine; R<sup>4</sup>:H;  
Z: Ph; R: 4-Cl-Ph)  
ESI-MS (m/e) : 371 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1199 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Histidine; R<sup>4</sup>:H;  
Z: Ph; R: 4-Cl-Ph)  
ESI-MS (m/e) : 380 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1200 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Histidine; R<sup>4</sup>:H;  
Z: Ph; R: 4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 380 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1201 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Methionine; R<sup>4</sup>:  
H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

5 ESI-MS (m/e) : 374 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1202 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Methionine; R<sup>4</sup>:  
H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 374 [M+H]<sup>+</sup>

10

实施例1203 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Tryptophan; R<sup>4</sup>:  
H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 429 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例1204 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Tryptophan; R<sup>4</sup>:  
H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 429 [M+H]<sup>+</sup>

20 实施例1205 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-Tyrosine; R<sup>4</sup>:H;  
Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1206 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:L-Tyrosine; R<sup>4</sup>:H;  
Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

25 ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1207 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:D-HomoPhenylalane  
nine; R<sup>4</sup>:H; Z:Ph; R:4-Cl-Ph)

ESI-MS (m/e) : 404 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1208 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :L-HomoPhenylalanine; $R^4$ :H;Z:Ph; $R$ :4-Cl-Ph)

ESI-MS ( $m/e$ ): 404 [M+H]<sup>+</sup>

5 実施例1209 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :t-Bu; $R^4$ :H;Z:Ph; $R$ :Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.90 (9H, s), 4.29 (1H, s), 7.30 (1H, ddd,  $J=0.8, 3.2, 5.6$  Hz), 7.34-7.41 (3H, m), 7.42-7.44 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.91 (1H, ddd,  $J=0.8, 3.2, 5.6$  Hz)  
10 ESI-MS ( $m/e$ ): 322 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1210 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :Me<sub>2</sub>(OH)C; $R^4$ :H;Z:Ph; $R$ :Ph)

15 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30 (3H, s), 1.45 (3H, s), 4.43 (1H, s), 7.33-7.64 (8H, m), 7.93 (1H, dd,  $J=6.0, 2.6$  Hz)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 324 [M+H]<sup>+</sup>

20 実施例1211 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :Me(MeO)CH; $R^4$ :H;Z:Ph; $R$ :Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.54 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.33 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 4.54 (1H, dt,  $J=6.1, 7.3$  Hz), 7.27-7.84 (9H, m)  
25 FAB-MS ( $m/e$ ): 324 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1212 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :4-HO-Ph; $R^4$ :H;Z:Ph; $R$ :Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.95 (1H, brs), 5.73 (1H, s),

6. 59 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7. 05 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ),  
7. 22-7. 43 (6H, m), 7. 60-7. 68 (2H, m), 7. 96-  
7. 98 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 358  $[M+H]^+$

5

实施例1213 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:4\text{-HO-3-I-Ph}$ ;  $R^4:H$ ;  
 $Z:Ph$ ;  $R:Ph$ )

$^1\text{HNMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 5. 38 (1H, brs), 5. 68 (1H, s),  
6. 76 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 14 (1H, dd,  $J=2.2$ ,  
10 8. 5 Hz), 7. 30-7. 45 (7H, m), 7. 62-7. 70 (2H,  
m), 7. 96-8. 00 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 484  $[M+H]^+$

实施例1214 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:4\text{-HO-3, 5-I}_2\text{-Ph}$ ;  $R$   
15  $^4:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:Ph$ )

$^1\text{HNMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 5. 62 (1H, s), 7. 30-7. 48 (8H,  
m), 7. 62-7. 80 (2H, m), 7. 97-8. 01 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 610  $[M+H]^+$

20 实施例1215 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:4\text{-HO-3-I-PhCH}_2$ ;  $R$   
 $^4:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:Ph$ )

$^1\text{HNMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 2. 45 (1H, dd,  $J=9.8, 14.5\text{ Hz}$ ),  
3. 02 (1H, dd,  $J=5.2, 14.5\text{ Hz}$ ), 4. 84 (1H, dd,  
 $J=5.2, 9.8\text{ Hz}$ ), 5. 61 (1H, brs), 7. 29-7. 40 (5  
25 H, m), 7. 42-7. 43 (3H, m), 7. 57-7. 61 (2H, m),  
7. 86-7. 90 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 624  $[M+H]^+$

实施例1216 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:4\text{-HO-3, 5-I}_2\text{-PhCH}$



$_2$ ;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (1H, dd,  $J=10.5, 14.5\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, dd,  $J=4.9, 14.5\text{ Hz}$ ), 4.86 (1H, dd,  $J=4.9, 10.5\text{ Hz}$ ), 5.31 (1H, brs), 6.86 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=2.1, 8.3\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.31–7.36 (1H, m), 7.41–7.42 (5H, m), 7.57–7.60 (2H, m), 7.84–7.89 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 498  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

実施例1217 ( $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : 1-naphthylmethyl;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.54 (1H, dd,  $J=9.8, 14.5\text{ Hz}$ ), 3.02 (1H, dd,  $J=5.2, 14.5\text{ Hz}$ ), 4.84 (1H, dd,  $J=5.2, 9.8\text{ Hz}$ ), 5.61 (1H, brs), 7.32–7.34 (1H, m), 7.33–7.36 (4H, m), 7.39–7.43 (3H, m), 7.57–7.61 (2H, m), 7.87–7.89 (2H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 624  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例1218 ( $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : 4-F-PhCH<sub>2</sub>;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: Ph)

ESI-MS ( $m/e$ ): 374  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 実施例1219 ( $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : 1-naphthylmethyl;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: 4-Cl-Ph)

ESI-MS ( $m/e$ ): 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例1220 ( $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : 4-F-PhCH<sub>2</sub>;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: 4-Cl-Ph)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 408  $[M+H]^+$

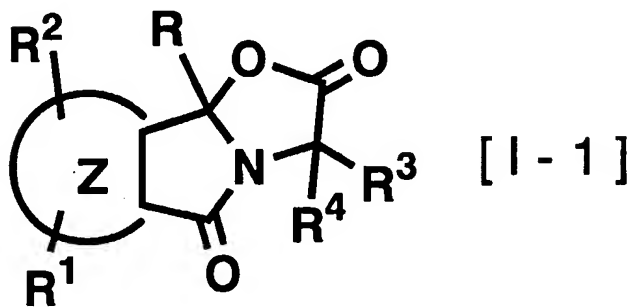
実施例1221 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:Me; Z:Ph; R:Ph$ )

- 5  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.93 (3H, d,  $J=6.8Hz$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.8Hz$ ), 1.57-1.59 (1H, m), 1.70 (3H, s), 7.31-7.56 (8H, m), 7.86-7.89 (1H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ) : 322  $[M+H]^+$

- 10 実施例1222 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:Me; R^4:Me; Z:Ph; R:Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, s), 1.87 (3H, s), 7.35-7.40 (4H, m), 7.49-7.58 (4H, m), 7.86-7.89 (1H, m)

- 15 FAB-MS ( $m/e$ ) : 294  $[M+H]^+$



- 20 実施例1223 ( $R^1:H; R^2:H; R^3$ 及び $R^4:=CH_2$  ( $R^3$ 及び $R^4$ が一緒になって $=CH_2$ 基を形成する);  $Z:Ph; R:Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 5.97 (2H, d,  $J=4.3Hz$ ), 7.35-7.42 (3H, m), 7.45-7.53 (3H, m), 7.57-7.68 (2H, m), 7.94-7.98 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 278  $[M+H]^+$

実施例1224 ( $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ 及び $R^4$ : =CHMe ( $R^3$ 及び $R^4$ が一緒になって=CHMe基を形成する); Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.25 (3H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.37–7.42 (3H, m), 7.48–7.54 (3H, m), 7.59–7.67 (2H, m), 7.91–7.93 (2H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 292 [ $M+H$ ] $^+$

10 実施例1225 ( $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ 及び $R^4$ :  $-(\text{CH}_2)_4-$  ( $R^3$ 及び $R^4$ が一緒になって $-(\text{CH}_2)_4-$ 基を形成する); Z: Ph; R: Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50–2.30 (7H, m), 3.00–3.15 (1H, m), 7.30–7.42 (4H, m), 7.43–7.52 (2H, m), 7.52–7.62 (2H, m), 7.82–7.92 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 320 [ $M+H$ ] $^+$

15

実施例1413 ( $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : *i*-Pr;  $R^4$ : H; Z: 2, 3-pyrazinyl; R: 4-*n*-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

FAB-MS ( $m/e$ ): 425 [ $M+H$ ] $^+$

20 実施例1427 ( $R^1$ : H;  $R^2$ : H;  $R^3$ : D-Glutamic Acid;  $R^4$ : H; Z: Ph; R: 3-Me-4-*n*-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.54–1.61 (2H, m), 2.14–2.24 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.58–2.65 (2H, m), 3.34 (2H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 4.63 (1H, dd,  $J=5.2, 11.0\text{ Hz}$ ), 6.52–6.56 (1H, m), 6.78 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.35–7.39 (1H, m), 7.58–7.63 (2H, m), 7.89–7.92 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 467 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1428 (R<sup>1</sup>:H;R<sup>2</sup>:H;R<sup>3</sup>:L-Glutamic Acid;  
R<sup>4</sup>:H;Z:Ph;R:3-Me-4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

5 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 1.54-  
1.61 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.28 (3H, s),  
2.58-2.65 (2H, m), 3.34 (2H, q, J=6.6Hz), 4.  
50 (2H, s), 4.63 (1H, dd, J=5.2, 11.0Hz), 6.  
52-6.56 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=8.2Hz), 7.2  
10 7 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.2Hz), 7.35-7.39  
(1H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 7.89-7.92 (1H,  
m)

FAB-MS (m/e) : 467 [M+H]<sup>+</sup>

15 実施例1429 (R<sup>1</sup>:H;R<sup>2</sup>:H;R<sup>3</sup>: (3-Pyridyl) CH<sub>2</sub>; R  
4: H; Z: Ph; R: 3-Me-4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (3H, t, J=7.4Hz), 1.54-  
1.68 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.62 (1H, dd, J=1  
1.0, 14.4Hz), 3.17 (1H, dd, J=4.7, 14.4Hz),  
20 3.33 (2H, q, J=6.7Hz), 4.90 (1H, dd, J=4.5,  
10.9Hz), 6.64-6.68 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=  
8.3Hz), 7.14 (1H, d, J=1.8Hz), 7.26-7.36 (3  
H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.72-7.75 (2H, m),  
7.84-7.87 (1H, m)

25 FAB-MS (m/e) : 486 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1430 (R<sup>1</sup>:H;R<sup>2</sup>:H;R<sup>3</sup>: i-Pr; R<sup>4</sup>:H; Z: Ph; R:  
4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-3-CH<sub>2</sub>=CH-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (3H, d, J=6.5Hz), 0.95

(3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.12 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.23-1.35 (1H, m), 1.50-1.67 (2H, m), 3.33 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.21 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 4.53 (2H, s), 5.40 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 5.76 (1H; d,  $J=17.7\text{ Hz}$ ), 6.44-6.48 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J=11.2, 17.7\text{ Hz}$ ), 7.27-7.40 (3H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 7.90-7.93 (1H, m)  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 449  $[M+H]^+$

10

実施例1431 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:4\text{-n-PrNHCOCH}_2\text{O-3-(2-Pyridyl)-Ph}$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.14 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.43-1.55 (2H, m), 1.65-1.77 (1H, m), 3.25 (2H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 4.23 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 4.62 (2H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.32-7.40 (2H, m), 7.50-7.63 (5H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 7.90-7.92 (1H, m), 8.195-8.197 (1H, m)  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 500  $[M+H]^+$

20

実施例1432 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:4\text{-n-PrNHCOCH}_2\text{O-3-(3-Pyridyl)-Ph}$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 0.99 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.15 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.37-1.42 (2H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 3.18 (2H, q,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 4.24 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 6.10-6.12 (1H, m), 6.99

25

(1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.37–7.42 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.56–7.65 (3H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=1.8, 7.8$  Hz), 7.91–7.94 (1H, m), 8.63–8.72 (2H, m)

5 FAB-MS ( $m/e$ ) : 500  $[M+H]^+$

実施例1433 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:4-n-PrNHCOCH_2O-3-(4-Pyridyl)-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 0.98  
10 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.15 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.38–1.48 (2H, m), 1.64–1.74 (1H, m), 3.19 (2H, q,  $J=6.4$  Hz), 4.24 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 4.52 (2H, d,  $J=14.2$  Hz), 6.14–6.16 (1H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.36–7.44 (3H, m), 7.47 (1  
15 H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.54–7.65 (3H, m), 7.91–7.94 (1H, m), 8.69–8.76 (2H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 500  $[M+H]^+$

20 実施例1434 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:3-Ph-4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.79 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 0.99 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.15 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.26–1.40 (2H, m), 1.65–1.76 (1H, m), 3.14 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.23 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 4.48  
25 (2H, d,  $J=14.3$  Hz), 6.25 (1H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.37–7.45 (7H, m), 7.51 (1H, dd,  $J=2.5, 8.6$  Hz), 7.57–7.62 (2H, m), 7.89–7.92 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 499  $[M+H]^+$

实施例1435 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
3-Et-4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 0.94  
(3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.  
5 21 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.53-1.68 (3H, m), 2.6  
1-2.73 (2H, m), 3.33 (2H, q,  $J=6.6$  Hz), 4.20  
(1H, d,  $J=9.9$  Hz), 4.50 (2H, s), 6.48-6.49 (1  
H, m), 6.80 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J=$   
2.2 Hz), 7.34 (1H, dd,  $J=2.2, 8.6$  Hz), 7.341-  
10 7.347 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.90-7.9  
3 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 451 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1436 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
15 3-n-Bu-4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.93  
(3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.  
24-1.42 (6H, m), 1.28 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.5  
3-1.64 (1H, m), 2.51-2.71 (2H, m), 3.33 (2H,  
20 q,  $J=6.6$  Hz), 4.20 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 4.49 (2  
H, s), 6.47-6.49 (1H, m), 6.79 (1H, d,  $J=8.4$   
Hz), 7.25 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=$   
2.4, 8.4 Hz), 7.33-7.36 (1H, m), 7.56-7.61  
(2H, m), 7.90-7.92 (1H, m)

25 FAB-MS ( $m/e$ ): 479 [M+H]<sup>+</sup>

实施例1437 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
3-MeO-6-Me-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 1.11

(3H, d,  $J=6.2$  Hz), 1.61–1.68 (1H, m), 1.73 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.23 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 6.82 (1H, dd,  $J=2.1, 8.2$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.30–7.31 (1H, m), 7.46 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.60–7.61 (2H, m), 7.92–7.95 (1H, m)  
 5 FAB-MS ( $m/e$ ) : 352 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1438 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:3\text{-HO-6-Me-Ph}$ )

10 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.10 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.62–1.67 (1H, m), 1.71 (3H, s), 4.24 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 5.72–5.73 (1H, m), 6.81 (1H, dd,  $J=2.3, 8.0$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.28–7.31 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.59–7.64 (2H, m), 7.93–7.96 (1H, m)  
 15 FAB-MS ( $m/e$ ) : 338 [M+H]<sup>+</sup>

実施例1439 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:6\text{-Me-3-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )

20 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.98 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.12 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.58–1.72 (3H, m), 1.75 (3H, s), 3.37 (2H, q,  $J=6.7$  Hz), 4.26 (1H, d,  $J=9.4$  Hz), 4.51–4.52 (2H, m), 6.70–6.71 (1H, m), 6.81 (1H, dd,  $J=2.7, 8.3$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.27–7.28 (1H, m), 7.30 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.54–7.65 (2H, m), 7.94–7.96 (1H, m)  
 25 FAB-MS ( $m/e$ ) : 437 [M+H]<sup>+</sup>



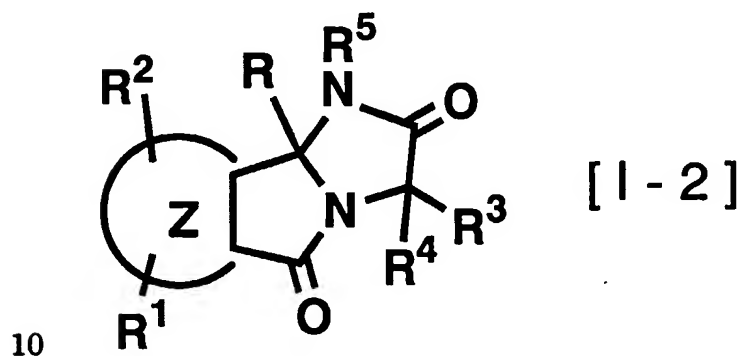
## 実施例 2002

3-(1-メチルエチル)-9b-フェニル-1H-イミダゾ[2,1-a]イ  
 ソインドール-2,5(3H,9bH)-ジオン(一般式[I-2]において、  
 $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^5:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:Ph$ の  
 5 化合物)

- N-tert-ブトキシカルボニル-D-バリン106mg(0.49mmol)の  
 N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1ml)に、室温で、1-ヒドロキシベン  
 ゾトリアゾール水和物100mg(0.73mmol)、1-(3-ジメチルア  
 ミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩113mg(0.58mmo  
 10 l)及び28%アンモニア水溶液(3ml)を加え、反応溶液を室温で12時間  
 攪拌した。反応溶液に水及び酢酸エチルエステルを加え、有機層を乾燥し、減圧  
 下に濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 により精製し、アミド80mg(収率:76%)を得た。得られたアミド80m  
 g(0.37mmol)を室温で4N塩酸の1,4-ジオキサン溶液(2ml)  
 15 に溶解し、室温で、反応溶液を1時間攪拌後、減圧下に濃縮した。得られた残渣  
 と2-ベンゾイル安息香酸83mg(0.37mmol)のジメチルホルムアミ  
 ド溶液(2ml)に、室温で、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物60mg  
 (0.63mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカル  
 ボジイミド塩酸塩85mg(0.44mmol)及びトリエチルアミン0.1  
 20 2ml(0.85mmol)を順次加え、反応溶液を室温で12時間攪拌した。  
 反応溶液に室温で水及び酢酸エチルエステルを加え、有機層を乾燥し、減圧下に  
 濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによ  
 り精製し、縮合化合物130mg(収率:99%)を得た。得られた縮合化合物  
 13mg(0.040mmol)のトルエン溶液(2ml)に、p-トルエンス  
 25 ルホン酸(10mg)を室温で加え、反応溶液を加熱還流下4時間攪拌した。反  
 応溶液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をトルエンで共沸を3回繰り返し、減圧  
 下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:  
 酢酸エチルエステル=2:1)により精製し、表題化合物2.0mg(収率:1  
 6%)を無色油状物として得た。

- $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.14 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.70–1.83 (1H, m), 4.15 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.30–7.35 (5H, m), 7.50–7.54 (2H, m), 7.89–7.93 (1H, m), 8.09 (1H, brs)
- 5 FAB-MS ( $m/e$ ): 307  $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例2002と同様にして、前記の化合物リストの一般式[I-2]の化合物の化合物番号に対応する実施例2011、2050、2074、2467、2471、2472及び2474の化合物を得た。以下にこれらの物理定数を示す。



- 実施例2011 ( $\text{R}^1$ :H;  $\text{R}^2$ :H;  $\text{R}^3$ :i-Pr;  $\text{R}^4$ :H;  $\text{R}^5$ :H; Z:Ph; R:4-MeO-Ph)
- 15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.19 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.77–1.85 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.16 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 6.84 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.22–7.88 (6H, m), 9.55 (1H, brs)
- ESI-MS ( $m/e$ ): 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 20 実施例2050 ( $\text{R}^1$ :H;  $\text{R}^2$ :H;  $\text{R}^3$ :i-Pr;  $\text{R}^4$ :H;  $\text{R}^5$ :H; Z:Ph; R:3-NH<sub>2</sub>-4-Cl-Ph)
- $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.17 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.77–1.88 (1H, m), 4.13 (1

H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, dd,  $J=2.2, 8.3\text{ Hz}$ ),  
 6.77 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ),  
 7.21-7.88 (4H, m), 9.02 (1H, s)

ESI-MS ( $m/e$ ) : 356  $[M+H]^+$

5

実施例2074 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i\text{-Pr}; R^4:H; R^5:H; Z:$   
 $\text{Ph}; R:3\text{-I-4-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )

$^1\text{HNMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 0.86 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.98  
 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.17 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.

10 55-1.78 (3H, m), 3.35 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.1  
 6 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 6.73 (1H, d,  
 $J=8.6\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, brs), 7.16-7.93 (6H, m),  
 8.98 (1H, brs)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 548  $[M+H]^+$

15

実施例2467 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i\text{-Pr}; R^4:H; R^5:H; Z:$   
 $\text{Ph}; R:4\text{-n-PrNHCOCH}_2\text{O-pyrimidin-5-yl}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ) : 424  $[M+H]^+$

20 実施例2471 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i\text{-Pr}; R^4:H; R^5:\text{Me};$   
 $Z:\text{Ph}; R:4\text{-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )

$^1\text{HNMR (CDCl}_3\text{)}$   $\delta$ : 0.76 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 0.91  
 (3H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.17 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.

25 52-1.68 (3H, m), 3.13 (3H, s), 3.31 (2H, dt,  
 $J=6.6, 7.3\text{ Hz}$ ), 4.03 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 4.4  
 8 (2H, s), 6.53 (1H, brs), 6.85-8.00 (8H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 436  $[M+H]^+$

実施例2472 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i\text{-Pr}; R^4:H; R^5:n\text{-P}$

$r\text{NHCOCH}_2$ ;  $Z: \text{Ph}$ ;  $R: 4-n-\text{PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.61 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 0.81 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 0.93 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.01–1.11 (2H, m), 1.20 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.51–1.68 (3H, m), 2.83–2.97 (2H, m), 3.32 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.17 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 4.33 (2H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, s), 5.69 (1H, brs), 6.52 (1H, brs), 6.87–8.00 (8H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 521  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

実施例2474 ( $R^1: \text{H}$ ;  $R^2: \text{H}$ ;  $R^3: i\text{-Pr}$ ;  $R^4: \text{H}$ ;  $R^5: \text{MeS}$   
 $\text{O}_2\text{NHCOCH}_2$ ;  $Z: \text{Ph}$ ;  $R: 4-n-\text{PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )  
FAB-MS ( $m/e$ ): 557  $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 実施例3011

9b-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルエチル)-1H-ピロロ[2,1-a]イソインドール-2,5(3H,9bH)-ジオン (一般式[I-3]において、 $R^1: \text{H}$ ;  $R^2: \text{H}$ ;  $R^3: i\text{-Pr}$ ;  $R^4: \text{H}$ ;  $R^6: \text{H}$ ;  $Z: \text{Ph}$ ;  $R: 4\text{-MeO-Ph}$ の化合物)

20 N-tert-ブトキシカルボニル-D-バリン25g (120mmol) のテトラヒドロフラン溶液(500ml)にトリエチルアミン55ml (390mmol)、クロルギ酸エチルエステル13ml (140mmol)を $-40^\circ\text{C}$ で加え、反応溶液を $-40^\circ\text{C}$ で2時間攪拌後、 $-40^\circ\text{C}$ において、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩23g (230mmol)を加え、 $0^\circ\text{C}$ において1時間攪拌後  
25 塩化アンモニウム水を添加した。酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=7:3)により精製し、アミド18g (収率:61%)を得た。得られたアミド4.9g (18.9mmol)のテトラヒドロフラン溶液(100ml)に $-70^\circ\text{C}$ にて、メチルマグネ

シウムブロミド (3.0 M) - ジエチルエーテル溶液 19.0 ml (56.6 mmol) を滴下し、室温にて反応溶液を 2 時間攪拌後、反応溶液に塩化アンモニウム水を添加した。酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 8 : 1) により精製し、ケトン 2.0 g (収率: 50%) を得た。

得られたケトン 2.0 g (0.22 mmol) を室温で 4 N 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (20 ml) に溶解し、反応溶液を室温で 1 時間攪拌後減圧下に濃縮し、アミン塩酸塩 1.4 g (収率: 99%) を得た。アミン塩酸塩 510 mg (3.4 mmol) を塩化メチレン (32 ml) に溶解し、反応溶液に室温で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 590 mg (4.4 mmol)、2-(4-メトキシベンゾイル) 安息香酸 860 mg (3.4 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 840 mg (4.4 mmol) 及びトリエチルアミン 1.8 ml (13.5 mmol) を順次加え、室温にて反応溶液を 12 時間攪拌後、反応溶液に水を添加した。酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水溶液で洗浄後、乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 3 : 2) により精製し、縮合生成物 990 mg (収率: 83%) を得た。得られた縮合化合物 890 mg (2.5 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン 2.1 ml (15 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル 2.7 ml (15 mmol) を順次加え、室温にて反応溶液を 2 時間攪拌後、-70℃にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 6.4 ml (50 mmol) を加え、反応溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に水を添加した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水溶液で洗浄後、乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 4 : 1) により精製し表題化合物のジアステレオマー A 94 mg (収率: 11%) を無色油状物として、ジアステレオマー B 306 mg (収率: 36%) を無色油状物として得た。

## ジアステレオマーA

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.86 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.19 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.59 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.44 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.63-3.71 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.43-7.54 (2H, m), 7.87-7.90 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 336 [M+H]<sup>+</sup>

## 10 ジアステレオマーB

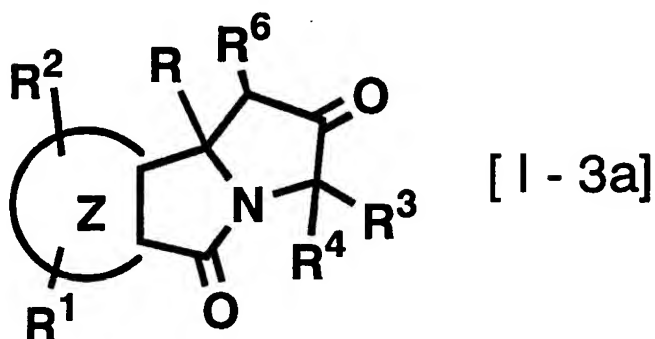
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.85 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.50-1.70 (1H, m), 2.53 (1H, d, J=17.4 Hz), 3.60 (1H, d, J=17.4 Hz), 3.79 (3H, s), 4.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.84 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.14-7.24 (1H, m), 7.21 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.45-7.54 (2H, m), 7.90-7.93 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 336 [M+H]<sup>+</sup>

20 実施例3011と同様にして、前記の化合物リストの一般式[I-3a]の化合物、一般式[I-3b]の化合物、一般式[I-3c]の化合物又は一般式[I-3d]の化合物の化合物番号に対応する実施例3001、3002、3007、3014、3015、3020、3023、3024、3033、3039、3047、3050、3051、3056、3057、3058、3061、3063、3065、3072、3073、3074、3082、3092、3093、3094、3095、3096、3103、3104、3107、3112、3115、3117、3126、3129、3134、3226、3241、3246、3258、3266、3296、3307、3319、3412、3418、3464、3472、3473、3474、3475、3476、347

7、3478、3479、3480、3481、3482、3485、3486、3487、3488、3489、3492、3499、3500、3501、3509、3510、3511、3515及び3516の化合物を得た。以下にこれらの物理定数を示す。

5



実施例3001 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H; $R^5$ :H;  
Z:Ph; $R$ :2-MeO-Ph)

10 ジアステレオマー-A

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.21 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.61 (1H, d,  $J=16.7\text{ Hz}$ ), 3.67-3.78 (1H, m), 3.86 (1H, d,  $J=16.7\text{ Hz}$ ), 3.87 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 4.01 (3H, s), 6.87 (1H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.22-7.28 (2H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.83 (1H, dd,  $J=1.6, 7.4\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 336 [ $M+H$ ] $^+$

ジアステレオマー-B

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.69-1.74 (1H, m), 2.64 (1H, d,  $J=18.1\text{ Hz}$ ), 3.89 (3H, brs), 3.97 (1H, d,  $J=18.1\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H,

d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.41-7.50 (3H, m), 7.61 (1H, brs), 7.86 (1H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 336  $[M+H]^+$

5

実施例3002 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:Ph$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.09 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.49-1.70 (1H, m), 2.58 (1  
10 H, d,  $J=17.6\text{ Hz}$ ), 3.66 (1H, d,  $J=17.6\text{ Hz}$ ), 4.03 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.12-7.21 (1H, m), 7.25-7.39 (5H, m), 7.42-7.56 (2H, m), 7.89-7.97 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 306  $[M+H]^+$

15

実施例3007 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:4\text{-HO-Ph}$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.09 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.51-1.64 (1H, m), 2.52 (1  
20 H, d,  $J=17.3\text{ Hz}$ ), 3.59 (1H, d,  $J=17.3\text{ Hz}$ ), 4.01 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 5.17 (1H, brs), 6.79 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.15-7.19 (1H, m), 7.16 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.46-7.54 (2H, m), 7.90-7.93 (1H, m)

25 ESI-MS ( $m/e$ ): 322  $[M+H]^+$

実施例3014 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:4\text{-t-BuO}_2\text{CCH}_2\text{O-Ph}$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.08



(3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.45–1.46 (9H, m), 1.49–1.67 (1H, m), 2.53 (1H, d,  $J=17.3$  Hz), 3.59 (1H, d,  $J=17.3$  Hz), 4.01 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.48–4.49 (2H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.15–7.24 (1H, m), 7.20 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.45–7.55 (2H, m), 7.90–7.93 (1H, m)  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 436  $[M+H]^+$

10 实施例3015 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:4-HO_2CCH_2O-Ph$ )  
 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.08 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.47–1.59 (1H, m), 2.56 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 3.61 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 4.02 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.67 (2H, s), 6.87 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=1.4, 6.2$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.46–7.56 (2H, m), 7.93 (1H, dd,  $J=1.8, 6.2$  Hz), 8.65 (1H, brs)  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 380  $[M+H]^+$

20 实施例3020 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:4-HOC(Me)_2(CH_2)_2O-Ph$ )  
 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.87 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.12 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.32 (6H, s), 1.50–1.62 (1H, m), 1.99 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 2.55 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 3.62 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 4.02 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 4.17 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.18–7.92 (6H, m)  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 408  $[M+H]^+$

实施例3023 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:H; Z:Ph; R:4-EtNHCOCH_2O-Ph$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 407  $[M+H]^+$

5 实施例3024 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:H; Z:Ph; R:4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.90 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.09 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.49-1.61 (3H, m), 2.55 (1H, d,  $J=17.4$  Hz), 3.30 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 3.60 (1H, d,  $J=17.4$  Hz),  
10 4.02 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 4.47 (2H, s), 6.53 (1H, brs), 6.88 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J=2.2, 5.7$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.46-7.55 (2H, m), 7.92 (1H, dd,  $J=2.0, 5.1$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ): 421  $[M+H]^+$

15

实施例3033 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:H; Z:Ph; R:4-n-PrNHCOCH=CH-Ph$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 417  $[M+H]^+$

20 实施例3039 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:H; Z:Ph; R:3-HO_2COCH_2O-Ph$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 380  $[M+H]^+$

25 实施例3047 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:H; Z:Ph; R:4-Cl-3-NO_2-Ph$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 385  $[M+H]^+$

实施例3050 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:H; Z:Ph; R:3-NH_2-4-Cl-Ph$ )

FAB-MS (m/e) : 355 [M+H]<sup>+</sup>

実施例3051 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z: Ph; R: 3-Cl-4-MeO-Ph)

5 FAB-MS (m/e) : 370 [M+H]<sup>+</sup>

実施例3056 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z: Ph; R: 3-F-4-Me-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (3H, d, J=6.7Hz), 1.10  
10 (3H, d, J=6.7Hz), 1.53-1.65 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.57 (1H, d, J=17.5Hz), 3.56 (1H, d, J=17.5Hz), 4.02 (1H, d, J=9.7Hz), 6.95 (1H, dd, J=1.9, 10.7Hz), 7.02 (1H, dd, J=1.9, 7.9Hz), 7.14 (1H, d, J=7.9Hz), 7.17-7.20 (1H,  
15 m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.90-7.93 (1H, m)  
ESI-MS (m/e) : 338 [M+H]<sup>+</sup>

実施例3057 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z: Ph; R: 3-Br-4-HO-Ph)

20 <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, d, J=6.6Hz), 1.11 (3H, d, J=6.6Hz), 1.53-1.70 (1H, m), 2.55 (1H, d, J=17.4Hz), 3.55 (1H, d, J=17.4Hz), 4.02 (1H, d, J=9.6Hz), 5.81 (1H, brs), 6.98 (1H, d, J=8.5Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.42 (1H,  
25 d, J=2.3Hz), 7.48-7.57 (2H, m), 7.91-7.94 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 400/402 [M+H]<sup>+</sup>

実施例3058 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:

Ph; R: 3-Br-4-MeO-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.51-1.65 (1H, m), 2.55 (1H, d, J=17.4 Hz), 3.56 (1H, d, J=17.4 Hz), 3.88 (3H, s), 4.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.17-7.25 (2H, m), 7.47-7.56 (3H, m), 7.91-7.94 (1H, m)

FAB-MS (m/e): 414/416 [M+H]<sup>+</sup>

10 实施例3061 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z: Ph; R: 4-HO-3-I-Ph)

FAB-MS (m/e): 448 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例3063 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z: Ph; R: 3-I-4-MeO-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.11 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.27 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.53-1.60 (1H, m), 2.55 (1H, d, J=16.7 Hz), 3.56 (1H, d, J=16.7 Hz), 3.86 (3H, s), 4.02 (1H, d, J=9.7 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.17-7.94 (6H, m)

FAB-MS (m/e): 462 [M+H]<sup>+</sup>

25 实施例3065 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z: Ph; R: 4-MeO-3-Me-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.39-1.62 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.51 (1H, d, J=17.3 Hz), 3.60 (1H, d, J=17.3 Hz), 3.80 (3H, s), 4.00 (1H, d, J=9.7 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.

6 Hz), 7.10–7.21 (2H, m), 7.44–7.53 (2H, m),  
7.90–7.93 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 350 [M+H]<sup>+</sup>

5 实施例3072 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:  
Ph; R:3-I-4-MeNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

FAB-MS (m/e) : 519 [M+H]<sup>+</sup>

10 实施例3073 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:  
Ph; R:4-EtNHCOCH<sub>2</sub>O-3-I-Ph)

FAB-MS (m/e) : 533 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例3074 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:  
Ph; R:3-I-4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96  
(3H, t, J=7.4 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.  
53–1.67 (3H, m), 2.57 (1H, d, J=16.7 Hz), 3.  
35 (2H, q, J=6.6 Hz), 3.55 (1H, d, J=16.7 Hz),  
4.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.49 (2H, s), 6.73 (1  
20 H, d, J=8.6 Hz), 6.88–6.93 (1H, m), 7.16–7.  
19 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 7.4  
8–7.57 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.92–  
7.95 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 547 [M+H]<sup>+</sup>

25

实施例3082 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:  
Ph; R:4-cycloPrNHCOCH<sub>2</sub>O-3-I-Ph)

FAB-MS (m/e) : 545 [M+H]<sup>+</sup>

实施例3092 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:H; Z:Ph; R:3-Cl-4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.94 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.52-1.93 (3H, m), 2.58 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 3.32 (2H, q,  $J=6.7$  Hz), 3.56 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 4.03 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.51 (2H, s), 6.74-6.79 (1H, m), 6.87 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.16-7.19 (1H, m), 7.24 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.48-7.57 (2H, m), 7.92-7.96 (1H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 455/457  $[M+H]^+$

实施例3093 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:H; Z:Ph; R:3-Br-4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.95 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.52-1.65 (3H, m), 2.58 (1H, d,  $J=17.0$  Hz), 3.33 (2H, q,  $J=6.6$  Hz), 3.56 (1H, d,  $J=17.0$  Hz), 4.03 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.50 (2H, s), 6.82-6.85 (1H, m), 6.83 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.16-7.19 (1H, m), 7.29-7.31 (1H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.88-7.94 (1H, m)  
FAB-MS ( $m/e$ ): 499/501  $[M+H]^+$

实施例3094 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:H; Z:Ph; R:3-F-4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.92 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.

5 1-1. 64 (3H, m), 2. 58 (1H, d,  $J=17.5\text{ Hz}$ ), 3.  
 30 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3. 55 (1H, d,  $J=17.5\text{ Hz}$ ),  
 4. 03 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 4. 51 (2H, s), 6. 61-6.  
 64 (1H, m), 6. 92 (1H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 04 (1H,  
 d,  $J=11.9\text{ Hz}$ ), 7. 07-7. 18 (2H, m), 7. 48-7. 5  
 7 (2H, m), 7. 91-7. 98 (1H, m)  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 439  $[M+H]^+$

10 实施例3095 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:$   
 Ph;  $R:3\text{-Me-4-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )  
 $^1\text{HNMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 0. 87 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0. 92  
 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1. 09 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.  
 49-1. 59 (3H, m), 2. 23 (3H, s), 2. 54 (1H, d,  $J$   
 =17.3 Hz), 3. 21 (2H, q,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3. 58 (1H,  
 15 d,  $J=17.3\text{ Hz}$ ), 4. 01 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 4. 47 (2  
 H, s), 6. 49-6. 51 (1H, m), 6. 73 (1H, d,  $J=8.6$   
 Hz), 7. 08 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7. 14-7. 18 (2H,  
 m), 7. 46-7. 54 (2H, m), 7. 90-7. 93 (1H, m)  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 435  $[M+H]^+$

20

实施例3096 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:$   
 Ph;  $R:4\text{-EtNHCOCH}_2\text{O-3-F-Ph}$ )  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 425  $[M+H]^+$

25 实施例3103 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:$   
 Ph;  $R:3\text{-F-4-HO-Ph}$ )  
 $^1\text{HNMR (CDCl}_3)$   $\delta$ : 0. 87 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1. 11  
 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1. 54-1. 66 (1H, m), 2. 55 (1  
 H, d,  $J=17.3\text{ Hz}$ ), 3. 54 (1H, d,  $J=17.3\text{ Hz}$ ), 4.

0.2 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 5.38–5.41 (1H, m), 6.94–7.05 (3H, m), 7.16–7.19 (1H, m), 7.47–7.57 (2H, m), 7.91–7.94 (1H, m)  
 FAB-MS ( $m/e$ ) : 340  $[M+H]^+$

5

実施例3104 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:3-F-4-MeO-Ph$ )

ジアステレオマーA

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.85 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.19 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.60 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 3.40 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 3.63–3.69 (1H, m), 3.78 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.84 (3H, s), 6.89 (1H, dd,  $J=7.3, 8.5$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=2.3, 7.3$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J=1.1, 6.2$  Hz), 7.37–7.56 (2H, m), 7.89 (1H, dd,  $J=1.9, 6.9$  Hz)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 354  $[M+H]^+$

ジアステレオマーB

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.87 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.55–1.63 (1H, m), 2.55 (1H, d,  $J=17.4$  Hz), 3.55 (1H, d,  $J=17.4$  Hz), 3.87 (3H, s), 4.02 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 6.91 (1H, t,  $J=8.5$  Hz), 6.98 (1H, dd,  $J=2.3, 12.2$  Hz), 7.07 (1H, ddd,  $J=1.1, 2.3, 8.5$  Hz), 7.16–7.19 (1H, m), 7.48–7.56 (2H, m), 7.91–7.94 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 354  $[M+H]^+$

実施例3107 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:$



Ph; R: 3, 4-Cl<sub>2</sub>-Ph)

FAB-MS (m/e) : 375 [M+H]<sup>+</sup>

实施例3112 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:

Ph; R: 3, 5-Me<sub>2</sub>-Ph)

5 FAB-MS (m/e) : 334 [M+H]<sup>+</sup>

实施例3115 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:

Ph; R: 3, 5-I<sub>2</sub>-4-MeO-Ph)

FAB-MS (m/e) : 588 [M+H]<sup>+</sup>

10

实施例3117 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:

Ph; R: 2, 4, 6-Me<sub>3</sub>-Ph)

FAB-MS (m/e) : 348 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例3126 (R<sup>1</sup>:6-F; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H;

Z:Ph; R:Ph)

FAB-MS (m/e) : 324 [M+H]<sup>+</sup>

实施例3129 (R<sup>1</sup>:9-F; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H;

20 Z:Ph; R:Ph)

FAB-MS (m/e) : 324 [M+H]<sup>+</sup>

实施例3134 (R<sup>1</sup>:7-NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:

H; Z:Ph; R:Ph)

25 FAB-MS (m/e) : 351 [M+H]<sup>+</sup>

实施例3226 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:

Ph; R: 4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Ph)

FAB-MS (m/e) : 435 [M+H]<sup>+</sup>

实施例 3 2 4 6 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H; $R^6$ :H;Z:Ph; $R$ :3-F-4-i-PrNHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Ph)  
FAB-MS (m/e) : 453 [M+H]<sup>+</sup>

5 实施例 3 2 5 8 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H; $R^6$ :H;Z:Ph; $R$ :3-Cl-4-EtNHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Ph)  
FAB-MS (m/e) : 455 [M+H]<sup>+</sup>

10 实施例 3 2 6 6 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H; $R^6$ :H;Z:Ph; $R$ :3-Me-4-n-BuNHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-Ph)  
FAB-MS (m/e) : 463 [M+H]<sup>+</sup>

15 实施例 3 2 9 6 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :Bu; $R^4$ :H; $R^6$ :H;Z:Ph; $R$ :3-Me-4-MeNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)  
FAB-MS (m/e) : 421 [M+H]<sup>+</sup>

20 实施例 3 3 0 7 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :t-Bu; $R^4$ :H; $R^6$ :H;Z:Ph; $R$ :3-Me-4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)  
FAB-MS (m/e) : 449 [M+H]<sup>+</sup>

实施例 3 3 1 9 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :Me; $R^6$ :H;Z:Ph; $R$ :3-Cl-4-cycloPrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)  
FAB-MS (m/e) : 467 [M+H]<sup>+</sup>

25 实施例 3 3 2 4 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H; $R^6$ :H;Z:2,3-Pyridyl; $R$ :3-Me-4-MeNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)  
FAB-MS (m/e) : 408 [M+H]<sup>+</sup>

实施例 3 3 3 1 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H; $R^6$ :H;Z:

3, 4-Pyridyl; R: 3-Cl-4-EtNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

FAB-MS (m/e) : 442 [M+H]<sup>+</sup>

5 实施例3337 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:  
Ph; R: 4-EtNHCOCH<sub>2</sub>O-3-F-(2-Pyridyl))

FAB-MS (m/e) : 446 [M+H]<sup>+</sup>

实施例3344 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:  
Ph; R: 6-EtNHCOCH<sub>2</sub>O-5-I-(3-Pyridyl))

10 FAB-MS (m/e) : 534 [M+H]<sup>+</sup>

实施例335.1 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:  
Ph; R: 4-EtNHCOCH<sub>2</sub>O-3-NO<sub>2</sub>-Ph)

FAB-MS (m/e) : 452 [M+H]<sup>+</sup>

15

实施例3412 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:Me;  
Z: Ph; R: 3-Cl-4-EtNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

FAB-MS (m/e) : 455 [M+H]<sup>+</sup>

20 实施例3418 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:Et;  
Z: Ph; R: 4-EtNHCOCH<sub>2</sub>O-3-Me-Ph)

FAB-MS (m/e) : 449 [M+H]<sup>+</sup>

25 实施例3464 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:  
pyrimidin-4, 5-yl; R: 4-n-BuNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

FAB-MS (m/e) : 437 [M+H]<sup>+</sup>

实施例3472 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:  
Ph; R: 3-Cl-4-HO-Ph)

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.11 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.53–1.65 (1H, m), 2.55 (1H, d,  $J=17.5\text{ Hz}$ ), 3.54 (1H, d,  $J=17.5\text{ Hz}$ ), 4.01 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.10–7.20 (1H, m), 7.13 (1H, dd,  $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.47–7.57 (2H, m), 7.91–7.94 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 356  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 实施例3473 ( $\text{R}^1:\text{H}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:i\text{-Pr}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^6:\text{H}; \text{Z}:\text{Ph}; \text{R}:4\text{-HO}-3\text{-Me-Ph}$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.08 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.53–1.61 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.50 (1H, d,  $J=17.3\text{ Hz}$ ), 3.60 (1H, d,  $J=17.3\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 5.98 (1H, s), 6.76 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=1.5, 6.4\text{ Hz}$ ), 7.44–7.54 (2H, m), 7.91 (1H, dd,  $J=1.5, 6.2\text{ Hz}$ )

20 FAB-MS ( $m/e$ ): 336  $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例3474 ( $\text{R}^1:\text{H}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:i\text{-Pr}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^6:\text{H}; \text{Z}:\text{Ph}; \text{R}:4\text{-HO}_2\text{CCH}_2\text{O}-3\text{-Me-Ph}$ )

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.07 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.47–1.59 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.52 (1H, d,  $J=17.3\text{ Hz}$ ), 3.58 (1H, d,  $J=17.3\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 4.60 (2H, s), 5.99–6.13 (1H, m), 6.63 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.05–7.17 (3H, m), 7.44–7.52 (2H, m), 7.90–

7. 93 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 394 [M+H]<sup>+</sup>

実施例3475 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:

5 Ph; R: 3, 5-Cl<sub>2</sub>-4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (3H, d, J=6.4Hz), 0.98

(3H, t, J=7.5Hz), 1.13 (3H, d, J=6.4Hz), 1.

54-1.68 (3H, m), 2.63 (1H, d, J=16.1Hz), 3.

35 (2H, q, J=6.6Hz), 3.50 (1H, d, J=16.1Hz),

10 4.04 (1H, d, J=9.7Hz), 4.51 (2H, s), 6.93-6.

94 (1H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.33 (2H, s),

7.51-7.61 (2H, m), 7.92-7.95 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 489/491 [M+H]<sup>+</sup>

15 実施例3476 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:

Ph; R: 3-Me-4-n-PrNHCSCH<sub>2</sub>O-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.87 (3H, d, J=6.6Hz), 0.95

(3H, t, J=7.5Hz), 1.09 (3H, d, J=6.6Hz), 1.

51-1.75 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.54 (1H, d, J

20 =17.4Hz), 3.59 (1H, d, J=17.4Hz), 3.71 (2H,

q, J=6.6Hz), 4.01 (1H, d, J=9.8Hz), 4.88 (2

H, s), 6.74 (1H, d, J=8.2Hz), 7.09 (1H, d, J=

2.2Hz), 7.14-7.17 (2H, m), 7.46-7.54 (2H,

m), 7.91-7.93 (1H, m), 8.19-8.21 (1H, m)

25 FAB-MS (m/e) : 451 [M+H]<sup>+</sup>

実施例3477 (R<sup>1</sup>:H; R<sup>2</sup>:H; R<sup>3</sup>:i-Pr; R<sup>4</sup>:H; R<sup>6</sup>:H; Z:

Ph; R: 3, 5-Cl<sub>2</sub>-4-n-PrNHCSCH<sub>2</sub>O-Ph)

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (3H, d, J=6.8Hz), 1.04

(3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.13 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.32-1.41 (1H, m), 1.72-1.81 (2H, m), 2.62 (1H, d,  $J=17.7$  Hz), 3.51 (1H, d,  $J=17.7$  Hz), 3.75 (2H, q,  $J=6.6$  Hz), 4.04 (1H, d,  $J=9.7$  Hz),  
 5 4.89 (2H, s), 7.22 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.33 (2H, s), 7.52-7.69 (2H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 8.69-8.71 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 505/507  $[M+H]^+$

- 10 实施例3478 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:4-n-Pentyl-NHCOCH_2O-Ph$ )  
 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.83-0.96 (3H, m), 0.87 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.10 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.14-1.70 (7H, m), 2.56 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 3.32 (2H, q,  $J=6.6$  Hz), 3.60 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 4.02 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 4.46 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.87 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.91-7.92 (1H, m)  
 15  
 20 FAB-MS ( $m/e$ ): 449  $[M+H]^+$

- 实施例3479 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:Me$ ;  $Z:Ph$ ;  $R:4-MeO-Ph$ )  
 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.69 (3H, d,  $J=7.5$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.11 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.48-1.73 (1H, m), 3.51 (1H, q,  $J=7.5$  Hz), 3.77 (3H, s), 4.02 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.10-7.13 (1H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.89-7.99 (1H, m)  
 25

m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 350  $[M+H]^+$

实施例3480 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:Me$ ;

5  $Z:Ph$ ;  $R:4-HO-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.68 (3H, d,  $J=7.5$  Hz), 0.89  
(3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.10 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.  
48-1.69 (1H, m), 3.52 (1H, q,  $J=7.5$  Hz), 4.0  
2 (1H, dd,  $J=1.0, 9.5$  Hz), 5.63 (1H, s), 6.79  
10 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.18 (2  
H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44-7.54 (2H, m), 7.90-7.  
92 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 336  $[M+H]^+$

15 实施例3481 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:Me$ ;  
 $Z:Ph$ ;  $R:4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.70 (3H, d,  $J=7.6$  Hz), 0.90  
(3H, d,  $J=7.4$  Hz), 0.90 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.  
11 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.48-1.66 (3H, m), 3.3  
20 0 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 3.50 (1H, q,  $J=7.5$  Hz), 4.  
04 (1H, dd,  $J=1.0, 9.5$  Hz), 4.46 (2H, s), 6.5  
0-6.51 (1H, m), 6.86 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.09-  
7.12 (1H, m), 7.29 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.46-7.  
52 (2H, m), 7.91-7.94 (1H, m)

25 FAB-MS ( $m/e$ ) : 435  $[M+H]^+$

实施例3482 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i-Pr$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:Br$ ;  
 $Z:Ph$ ;  $R:4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.99

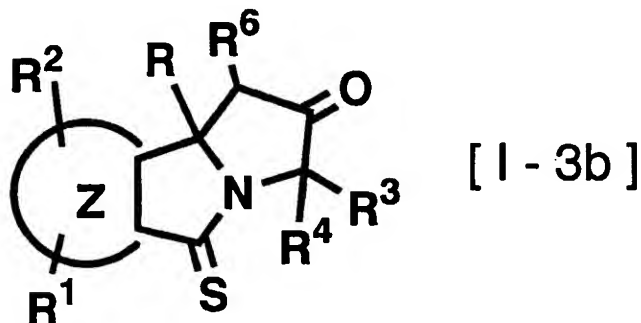
(3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.17 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.51-1.74 (3H, m), 3.30 (2H, q,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 4.36 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, s), 5.14 (1H, s), 6.47-6.50 (1H, m), 6.91 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.16-7.19 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.50-7.57 (2H, m), 7.91-7.94 (1H, m)  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 499/501  $[M+H]^+$

实施例3485 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:\text{MeS}$   
 10  $\text{O}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ;  $Z:\text{Ph}$ ;  $R:4\text{-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 542  $[M+H]^+$

实施例3486 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:\text{MeO}_2\text{CCH}_2$ ;  $Z:\text{Ph}$ ;  $R:4\text{-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )  
 15 FAB-MS ( $m/e$ ): 493  $[M+H]^+$

实施例3487 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:\text{HOC}$   
 $\text{H}_2\text{CH}_2$ ;  $Z:\text{Ph}$ ;  $R:4\text{-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 465  $[M+H]^+$

20



实施例3488 ( $R^1:H$ ;  $R^2:H$ ;  $R^3:i\text{-Pr}$ ;  $R^4:H$ ;  $R^6:H$ ;  $Z:$   
 $\text{Ph}$ ;  $R:3,5\text{-Cl}_2\text{-4-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.03 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.15 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.52–1.67 (3H, m), 2.61 (1H, d,  $J=18.0\text{ Hz}$ ), 3.35 (2H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.55 (1H, d,  $J=18.0\text{ Hz}$ ),  
 5 4.51 (2H, s), 4.57 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 6.89–6.93 (1H, m), 7.53–7.61 (2H, m), 8.12–8.15 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 505/507  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例3489 ( $\text{R}^1:\text{H}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:\text{i-Pr}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^6:\text{H}; \text{Z}:\text{Ph}; \text{R}:3,5\text{-Cl}_2\text{-4-n-PrNHCSCH}_2\text{O-Ph}$ )

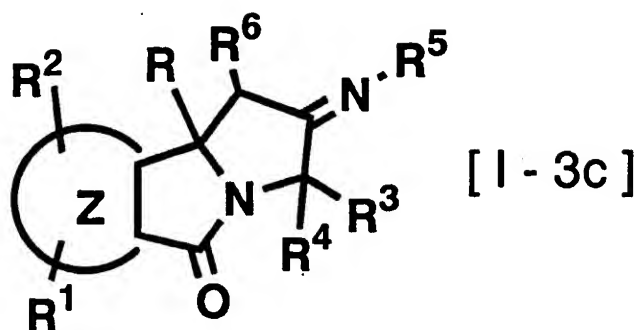
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.04 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.14 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.52–1.59 (1H, m), 1.71–1.83 (2H, m), 2.61 (1  
 15 H, d,  $J=17.5\text{ Hz}$ ), 3.56 (1H, d,  $J=17.5\text{ Hz}$ ), 3.75 (2H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.56 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 4.90 (2H, s), 7.17–7.20 (1H, m), 7.23 (2H, s), 7.53–7.60 (2H, m), 8.12–8.15 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 521/523/525  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

実施例3492 ( $\text{R}^1:\text{H}; \text{R}^2:\text{H}; \text{R}^3:\text{i-Pr}; \text{R}^4:\text{H}; \text{R}^6:\text{H}; \text{Z}:\text{pyrimidin-4,5-yl}; \text{R}:4\text{-n-BuNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 453  $[\text{M}+\text{H}]^+$



実施例3499 ( $R^1$ :H; $R^2$ :H; $R^3$ :i-Pr; $R^4$ :H; $R^5$ :MeO;  
 $R^6$ :H;Z:Ph; $R$ :3-Me-4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

5 幾何異性体A

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J=7.5$ Hz), 0.93  
 (3H, d,  $J=6.6$ Hz), 1.06 (3H, d,  $J=6.6$ Hz), 1.  
 46-1.71 (3H, m), 2.22 (3H, s), 2.63 (1H, d,  $J$   
 =18.1Hz), 3.31 (2H, q,  $J=6.7$ Hz), 3.88 (3H,  
 10 s), 3.93 (1H, dd,  $J=1.0, 18.1$ Hz), 4.38 (1H,  
 d,  $J=9.9$ Hz), 4.47 (2H, s), 6.50-6.52 (1H, m),  
 6.72 (1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.4$ Hz),  
 7.11-7.13 (1H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=2.4, 8.5$   
 Hz), 7.39-7.49 (2H, m), 7.81-7.84 (1H, m)

15 FAB-MS ( $m/e$ ): 464 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

幾何異性体B

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.59 (3H, d,  $J=6.8$ Hz), 0.92  
 (3H, t,  $J=7.4$ Hz), 0.97 (3H, d,  $J=6.8$ Hz), 1.  
 52-1.61 (2H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 2.23 (3  
 20 H, s), 2.90 (1H, d,  $J=17.3$ Hz), 3.29 (2H, q,  $J$   
 =6.7Hz), 3.71 (1H, dd,  $J=1.5, 17.3$ Hz), 3.7  
 9 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.91 (1H, dd,  $J=1.2,$   
 7.6Hz), 6.50-6.51 (1H, m), 6.73 (1H, d,  $J=8.$   
 5Hz), 7.11-7.13 (1H, m), 7.14 (1H, d,  $J=2.4$

Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=2.4, 8.5$  Hz), 7.37–7.50 (2H, m), 7.79–7.82 (1H, m)

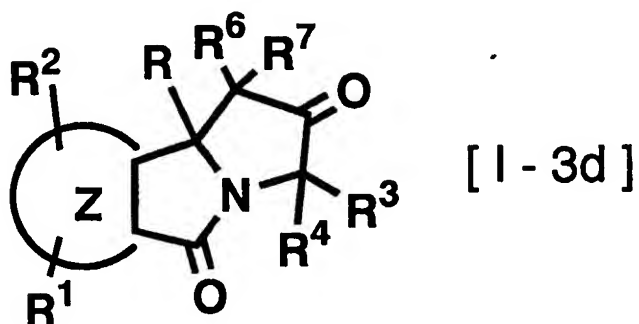
FAB-MS ( $m/e$ ): 464  $[M+H]^+$

- 5 实施例3500 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^5:HO; R^6:H; Z:Ph; R:3-Cl-4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 470  $[M+H]^+$

- 10 实施例3501 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^5:Me; R^6:H; Z:Ph; R:4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 434  $[M+H]^+$



- 15 实施例3509 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^5:Me; R^6:Me; R^7:Me; Z:Ph; R:4-MeO-Ph$ )

- $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.52 (3H, s), 1.01 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.29 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.44 (3H, s), 1.85–1.99 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.01 (1H, d,  $J=10.3$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.47–7.66 (3H, m), 7.92–7.95 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 364  $[M+H]^+$

実施例3510 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:Me; R^7:Me; Z:Ph; R:4-HO-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.50 (3H, s), 0.97 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.28 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.44 (3H, s),  
 5 1.83-1.91 (1H, m), 4.01 (1H, d,  $J=10.3$  Hz),  
 5.91-5.92 (1H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.  
 04 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=7.5$  Hz),  
 7.93 (1H, d,  $J=7.5$  Hz)  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 350  $[M+H]^+$

10

実施例3511 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:Me; R^7:Me; Z:Ph; R:4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.50 (3H, s), 0.90 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.02 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 1.30 (3H, d,  
 15  $J=6.5$  Hz), 1.43 (3H, s), 1.51-1.58 (2H, m),  
 1.85-1.89 (1H, m), 3.29 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 4.  
 02 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 4.45 (2H, s), 6.49-6.  
 50 (1H, m), 6.82 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20 (2H,  
 d,  $J=9.0$  Hz), 7.47-7.67 (3H, m), 7.93-7.95  
 20 (1H, m)  
 FAB-MS ( $m/e$ ): 449  $[M+H]^+$

実施例3515 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:MeCOCH_2; R^7:Me; Z:Ph; R:4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

25 FAB-MS ( $m/e$ ): 491  $[M+H]^+$

実施例3516 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; R^6:MeO_2CCH_2; R^7:Me; Z:Ph; R:4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 507  $[M+H]^+$

## 実施例 4002

3-(1-メチルエチル)-9b-フェニル[1, 3]チアゾロ[2, 3-a]  
イソインドール-2, 5(3H, 9bH)-ジオン (一般式 [I-4] において、  
 $R^1: H; R^2: H; R^3: i-Pr; R^4: H; Z: Ph; R: Ph$  の化合物)

- 5     2-ベンゾイル安息香酸 5.0 g (22.1 mmol)、D-バリンメチルエステル塩酸塩 4.1 g (24.3 mmol) 及びトリエチルアミン 9.2 ml (66.3 mmol) の塩化メチレン溶液 250 ml に、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 3.6 g (26.5 mmol) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 5.1 g (26.5 mmol)
- 10    を加え、反応溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 1: 1) により精製し、縮合生成物 4.9 g (収率: 65%) を得た。得られた縮合生成物 212 mg (0.62 mmol) のテ
- 15    トラヒドロフラン溶液 (4.5 ml) に水酸化ナトリウム n 水和物 140 mg (2.50 mmol) を加え、反応溶液を室温で 12 時間攪拌した後、反応溶液に室温で 1 N 塩酸水溶液を添加した。酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を乾燥し、減圧下に濃縮し得られた未精製のチオカルボン酸を塩化メチレン 2.5 ml に溶解した。反応溶液に室温でトリフルオロ酢酸 2.5 ml を加え、室温で 30 分間
- 20    攪拌した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をトルエンで共沸を 3 回繰り返し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 2: 1) により精製し、表題化合物のジアステレオマー A 43.0 mg (収率: 21%) を無色油状物として、ジアステレオマー B 7.0 mg (収率: 4%) を無色油状物として得た。

## 25    ジアステレオマー A

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.31 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.61-3.71 (1H, m), 3.81 (1H, dd,  $J=0.7, 4.6\text{ Hz}$ ), 7.31-7.60 (8H, m), 7.91 (1H, dd,  $J=2.7, 7.9\text{ Hz}$ )

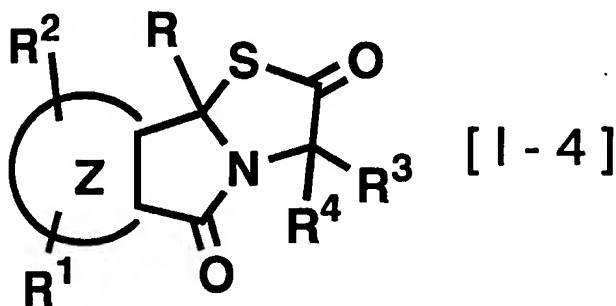
FAB-MS ( $m/e$ ) : 324  $[M+H]^+$

ジアステレオマーB

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.85 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.05 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.51–1.62 (1H, m), 4.53 (1  
5 H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 7.14–7.17 (1H, m), 7.30–7.98 (8H, m).

FAB-MS ( $m/e$ ) : 324  $[M+H]^+$

実施例4002と同様にして、前記の化合物リストの一般式 [I-4] の化合  
10 物の化合物番号に対応する実施例4007、4011、4024、4061、4063、4073、4074、4079、4087、7092、4113、4410、4419及び4424の化合物を得た。以下にこれらの物理定数を示す。



15

実施例4007 ( $R^1$ :H;  $R^2$ :H;  $R^3$ :i-Pr;  $R^4$ :H; Z:Ph; R:4-HO-Ph)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.85 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.07 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.52–1.64 (1H, m), 4.50 (1  
20 H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 5.11 (1H, brs), 6.79 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.15–7.17 (1H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51–7.57 (2H, m), 7.94–7.97 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 340  $[M+H]^+$

実施例4011 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:4-MeO-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.85 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.07 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.52–1.64 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.50 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.14–7.17 (1H, m), 7.36 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.51–7.57 (2H, m), 7.94–7.97 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 354  $[M+H]^+$

10

実施例4024 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.91 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.07 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.50–1.62 (3H, m), 3.31 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.48 (2H, s), 4.51 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 6.54 (1H, brs), 6.89 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.13–7.16 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.52–7.59 (2H, m), 7.95–7.98 (1H, m)

20 FAB-MS ( $m/e$ ): 439  $[M+H]^+$

実施例4061 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:4-HO-3-I-Ph$ )

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.08 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.52–1.64 (1H, m), 4.50 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 5.70 (1H, brs), 6.94 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14–7.19 (1H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 7.53–7.62 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.95–7.98 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 466  $[M+H]^+$

実施例4063 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
3-I-4-MeO-Ph)

5  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.08  
(3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.52-1.64 (1H, m), 3.88 (3  
H, s), 4.51 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J$   
=8.6 Hz), 7.16-7.18 (1H, m), 7.43 (1H, dd,  $J$   
=2.5, 8.6 Hz), 7.55-7.59 (2H, m), 7.81 (1H,  
10 d,  $J=2.5$  Hz), 7.95-7.98 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 480  $[M+H]^+$

実施例4073 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
4-EtNHCOCH<sub>2</sub>O-3-I-Ph)

15  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.08  
(3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.23 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.  
50-1.58 (1H, m), 3.38-3.47 (2H, m), 4.45 (2  
H, s), 4.52 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J$   
=8.5 Hz), 6.86 (1H, brs), 7.14-7.26 (1H, m),  
20 7.47 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$  Hz), 7.56-7.59 (2H,  
m), 7.84 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.96-7.99 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ) : 551  $[M+H]^+$

25 実施例4074 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:$   
3-I-4-n-PrNHCOCH<sub>2</sub>O-Ph)

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.98  
(3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.08 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.  
50-1.65 (3H, m), 3.36 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.5  
1 (2H, s), 4.52 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 6.74 (1H,



d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, br s), 7.14–7.17 (1H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.56–7.60 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.96–7.99 (1H, m)

5 FAB-MS ( $m/e$ ) : 565  $[M+H]^+$

実施例4079 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i\text{-Pr}; R^4:H; Z:Ph; R:4\text{-}t\text{-BuO}_2\text{CCH}_2\text{O}-3\text{-I-Ph}$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.07 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 1.52–1.64 (1H, m), 4.50 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 4.57 (2H, s), 6.62 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.15–7.18 (1H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=2.4, 8.7\text{ Hz}$ ), 7.55–7.59 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.95–7.98 (1H, m)

15 FAB-MS ( $m/e$ ) : 580  $[M+H]^+$

実施例4087 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i\text{-Pr}; R^4:H; Z:Ph; R:4\text{-HO}_2\text{CCH}_2\text{O}-3\text{-I-Ph}$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 1.07 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.50–1.58 (1H, m), 4.51 (1H, d,  $J=10.6\text{ Hz}$ ), 4.73 (2H, s), 5.93 (1H, br s), 6.69 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.16–7.19 (1H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.54–7.61 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.96–7.99 (1H, m)

25 FAB-MS ( $m/e$ ) : 524  $[M+H]^+$

実施例4092 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i\text{-Pr}; R^4:H; Z:Ph; R:3\text{-Cl-4-n-PrNHCOCH}_2\text{O-Ph}$ )

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 0.95

(3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.08 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.50–1.65 (3H, m), 3.34 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J=10.3$  Hz), 4.53 (2H, s), 6.78 (1H, br s), 6.88 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.14–7.17 (1H, m), 7.39 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.56–7.62 (2H, m), 7.96–7.99 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 473 [M+H]<sup>+</sup>

10 実施例4113 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:3,5-I_2-4-HO-Ph$ )

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.10 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.52–1.64 (1H, m), 4.51 (1H, d,  $J=10.6$  Hz), 7.18–7.21 (1H, m), 7.57–7.62 (2H, m), 7.75 (2H, s), 7.96–7.99 (1H, m)

FAB-MS ( $m/e$ ): 592 [M+H]<sup>+</sup>

実施例4410 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:4,5-pyridazinyl; R:4-n-PrNHCOCH_2O-Ph$ )

20 FAB-MS ( $m/e$ ): 441 [M+H]<sup>+</sup>

実施例4419 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:4-n-PrNHCOCH_2O-pyrazin-2-yl$ )

FAB-MS ( $m/e$ ): 441 [M+H]<sup>+</sup>

25

実施例4424 ( $R^1:H; R^2:H; R^3:i-Pr; R^4:H; Z:Ph; R:3-Cl-4-HO-Ph$ )

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.08 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.52–1.64 (1H, m), 4.51 (1

H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 5.72 (1H, brs), 6.98 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.16–7.19 (1H, m), 7.24 (1H, dd,  $J=2.2, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.56–7.59 (2H, m), 7.95–7.98 (1H, m)

5 FAB-MS ( $m/e$ ): 374  $[M+H]^+$

#### (製剤化例)

以下に本発明の化合物の製剤化例を示すが、本発明の化合物の製剤化は、本製剤化例に限定されるものではない。

10

#### 製剤化例 1

実施例 1002 の化合物 45 (部)

重質酸化マグネシウム 15

乳糖 75

15 を均一に混合して  $350\text{ }\mu\text{m}$  以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

#### 製剤化例 2

実施例 3011 の化合物 45 (部)

20 澱粉 15

乳糖 16

結晶性セルロース 21

ポリビニルアルコール 3

蒸留水 30

25 を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して  $141\sim 177\text{ }\mu\text{m}$  の大きさの顆粒剤とした。

#### 製剤化例 3

製剤化例 2 と同様の方法で顆粒剤を作った後、この顆粒剤 96 部に対してステ

アリン酸カルシウム 4 部を加えて圧縮成形し、直径 10 mm の錠剤を作製した。

#### 製剤化例 4

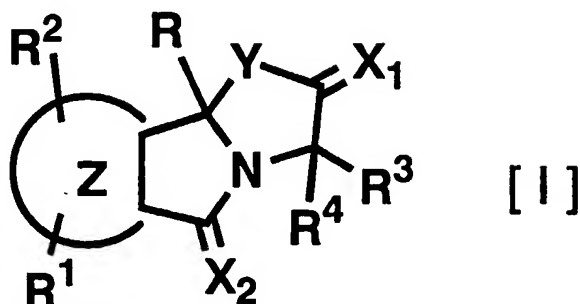
- 5 製剤化例 2 の方法で得られた顆粒剤の 90 部に対して結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

#### 産業上の利用可能性

- 10 本発明によれば、本発明化合物は、高い血中 GLP-1 濃度を呈する活性を示していることから、糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤又は抗肥満薬等を提供することができる。

# 請 求 の 範 囲

(1) 一般式 [I]



- 5 [式中、Rは、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和C<sub>3</sub>－C<sub>9</sub>脂肪族基、環状の不飽和C<sub>3</sub>－C<sub>9</sub>脂肪族基、アラルキル基、N－アラルキルアミノ基、N，N－ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、
- 10 アラルキルカルボニル基、N－アラルキルカルバモイル基、アリール基、N－アリールアミノ基、N，N－ジアリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N－アリールスルホニルアミノ基、N－アリールスルホニルアミノC<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルキルアミノ基、N－アリールスルホニルアミノC<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N－アリールスルホニルアミノC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、N－アリールスルファモイルC<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイルC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、N－アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、N－（N－アロイルアミノ）C<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N－アロイルアミノC<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルカノイル基、N－C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ基、N，N－ジ－C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ基、N－C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N，N－ジ－C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N－C<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N－C<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルキルチオカルバモイル基、N，N－ジ－C<sub>1</sub>－C<sub>10</sub>アルキルカルバ
- 15
- 20

- モイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N-アミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基及びN, N-ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基、アクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェ

- ニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該ヘテロ環基又は該複素芳香環基が置換した、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、チオカルボニル基並びにカルボニル基からなる群から選択される置換基並びに該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基及び $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基からなる群より選択される置換基からなる群より選択される置換基を1又はそれ以上有していてもよい、アリール基、アセナフチレニル基、アダマンチル基、アンスリル基、インデニル基、ノルボルニル基及びフェナンスリル基からなる群より選択される1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又はイソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基若しくはアクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3

- 環性の複素芳香環基、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、水素原子、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、環状の不飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、アリール基、N-アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、N-アリールスルホニルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、N- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、アロイル基、N-アロイルアミノ基、N-アロイル $C_1-C_{10}$ アルキルアミノ基、N-アロイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基及びN- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基若しくは $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なって、水素原子、アジド基、アミジノ基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシ基、グアニジノ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、環状の不飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、N- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキ



- ルカルバモイル基、N, N-ジ-  $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基及びN- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基、該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基及び分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基からなる群から選択される置換基、アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、環状の不飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、N, N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、N-アリールアミノ基、N, N-ジアリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、N-アリールスルファモイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-(N-アロイルアミノ) $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アロイルアミノ $C_1-C_{10}$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、N- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$

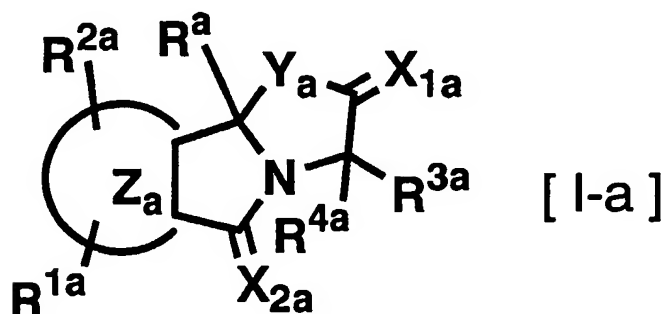
- アルケニルカルバモイル基、N-アミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルファモイル基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルファモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、N, N-ジ-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基、N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基及びN, N-ジ-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基、アクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ない

- し5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該ヘテロ環基又は該複素芳香環基が置換した、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、チオカルボニル基並びにカルボニル基からなる群から選択される置換基並びに該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基及び $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基からなる群より選択される置換基からなる群より選択される置換基を1又はそれ以上有していてもよい、アリール基、アセナフチレニル基、アダマンチル基、アンスリル基、インデニル基、ノルボルニル基及びフェナンスリル基からなる群より選択される1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又はイソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基若しくはアクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基又は該アリール基、該炭素芳香環基、該ヘテロ環基若しくは該複素芳香環基で置換されていてもよい、直鎖

- の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を示すか、又は $R^3$ 及び $R^4$ は、一緒になって、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基又は5若しくは6員の飽和炭素環基若しくは5若しくは6員の不飽和の炭素環を形成し、 $X_1$ は、酸素原子、硫黄原子又は基： $NR^5$ （ここにおいて、 $R^5$ は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、カルバモイル基及び $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を示す）、 $X_2$ は、酸素原子又は硫黄原子、 $Y$ は、酸素原子、硫黄原子又は基： $NR^6$ 若しくは基： $CR^6R^7$ （ここにおいて、 $R^6$ は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、カルバモイル基及び $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $R^7$ は、水素原子又は $C_1-C_6$ アルキル基を示し、 $R^5$ は、前記の意味を有する）、 $Z$ は、縮合アリール基、アセナフチレニル基、アダマンチル基、アンスリル基、インダニル基、インデニル基、 $C_6-C_8$ シクロアルカニル基、 $C_6-C_8$ シクロアルカジエニル基、 $C_6-C_8$ シクロアルケニル基、ノルボルニル基、フェナンスリル基及びフレオレニル基からなる群より選択される2ないし3環性の飽和若しくは不飽和の $C_6-C_{15}$ 縮合炭素環基又はイソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、フタラジル基、ベンゾイミ

- ダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される6員のヘテロ環基若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する2ないし3環性の縮合複素芳香環基を示す] で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

(2) 一般式 [I-a]



- [式中、R<sup>a</sup>は、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、環状の飽和C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基、環状の不飽和C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、N-アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-アリールスルホニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、N-アリールスルファモイルC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-(N-アロイルアミノ)C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-アロイルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルチオカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>

- <sub>6</sub>アルキルチオカルバモイル基、N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基、N、  
 N-ジ-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基、N-アミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカル  
 バモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C  
 5 <sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキ  
 ルチオ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、  
 N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 アルコキシカルボニル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、N-C<sub>3</sub>-  
 10 C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、N、N-ジ-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、C  
<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基、N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基及  
 びN、N-ジ-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基からなる群より選択され  
 る置換基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾ  
 リル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、  
 15 トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、  
 ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、イミダゾリジニル基、イミ  
 ダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、  
 ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリ  
 ノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基、イソキノリル基、イソ  
 20 インドリル基、インダゾリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、  
 カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリ  
 ル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニ  
 ル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナ  
 フテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、ベンゾ  
 25 イミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾ  
 リル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択  
 される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1  
 環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該ヘテロ環  
 基又は該複素芳香環基が置換した、N-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-

- $C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、チオカルボニル基並びにカルボニル基  
 からなる群から選択される置換基並びに該置換基で置換されていてもよい、直鎖  
 の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$   
 $C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基及び  
 5  $C_1-C_6$ アルキルチオ基からなる群より選択される置換基からなる群より選択  
 される置換基を1又はそれ以上有していてもよい、アリール基、アダマンチル基、  
 アンスリル基、インデニル基、ノルボルニル基及びフェナンスリル基からなる群  
 より選択される1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又はイソオキサゾリル  
 基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、  
 10 チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、  
 ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、  
 ピラニル基、フリル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロ  
 フラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニ  
 ル基、ピロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択され  
 15 る5又は6員のヘテロ環基若しくはイソキノリル基、イソインドリル基、インダ  
 ゾリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナ  
 ゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、  
 クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニ  
 ル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリ  
 20 ジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベン  
 ゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニ  
 ル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素  
 原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5  
 個有する1ないし3環性の複素芳香環基、 $R^{1a}$ 及び $R^{2a}$ は、同一又は異なって、  
 25 水素原子、アミノ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、  
 ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、環状の飽和 $C_3-C_9$ 脂肪  
 族基、環状の不飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、アリール基、N-アリー  
 ルアミノ基、アリールオキシ基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、N- $C_2-C_6$ アルカ  
 ノイルアミノ基、アロイル基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N、N-ジ- $C$

- $1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基及び $N-C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $R^{3a}$ 及び $R^{4a}$ は、同一又は異なって、水素原子、アジド基、アミジノ基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、グアニジノ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、環状の不飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基及び $N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基からなる群から選択される置換基、該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基及び分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基からなる群から選択される置換基アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、環状の飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、環状の不飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、 $N$ -アラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、 $N$ -アラルキルカルバモイル基、アリール基、 $N$ -アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルアミノ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスル



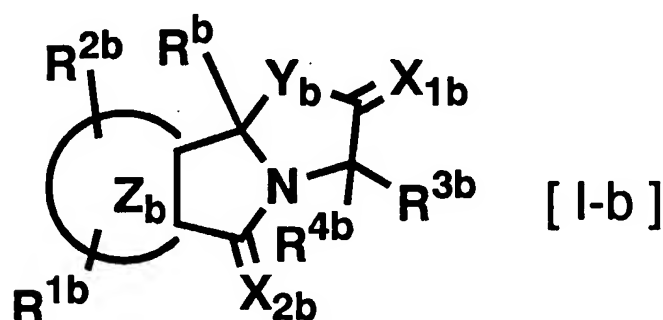
- ファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、N-アリールスルファモイル  
 $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキ  
 シカルボニル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-  
 (N-アロイルアミノ) $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アロイルアミ  
 5 ノ $C_1-C_{10}$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、N- $C_2-C_6$   
 アルカノイルアミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_1-C_6$   
 アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_{10}$ アル  
 キルチオカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N,  
 N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカル  
 10 バモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N-アミノ $C_1-$   
 $C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$ アルキルカル  
 バモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイ  
 ル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイ  
 ル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル  
 15 基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アル  
 キルスルホニル基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルコ  
 キシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボ  
 ニル基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_3-C_6$ シクロアル  
 キルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、N- $C_3-C_6$ シクロアル  
 20 キルカルバモイル基及びN, N-ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基か  
 らなる群より選択される置換基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミ  
 ダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾ  
 リル基、チエニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニ  
 ル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、イ  
 25 ミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニ  
 ル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピ  
 ロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基、  
 イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、エチレン  
 ジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キ

- ノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該ヘテロ環基又は該複素芳香環基が置換した、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、チオカルボニル基並びにカルボニル基からなる群から選択される置換基並びに該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基及び $C_1-C_6$ アルキルチオ基からなる群より選択される置換基からなる群より選択される置換基を1又はそれ以上有していてもよい、アリール基、アダマンチル基、アンスリル基、インデニル基、ノルボルニル基及びフェナンスリル基からなる群より選択される1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又はイソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基若しくはイソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾ

- リル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択  
 される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1  
 環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基又は該アリール基、  
 該炭素芳香環基、該ヘテロ環基若しくは該複素芳香環基で置換されていてもよい、  
 5 直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$   
 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を示すか、又は $R^{3a}$   
 $R^{4a}$ は、一緒になって、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$   
 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$   
 $C_1-C_9$ 脂肪族基又は5若しくは6員の飽和炭素環基若しくは5若しくは6員の不飽和  
 10 の炭素環を形成し、 $X_{1a}$ は、酸素原子、硫黄原子又は基： $NR^{5a}$ （ここにおいて、  
 $R^{5a}$ は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルホ  
 ニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$   
 $C_6$ アルカノイル基、カルバモイル基及び $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基  
 からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の  
 15 飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$   
 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を示す）、 $X_{2a}$ は、酸素原  
 子又は硫黄原子、 $Y_a$ は、酸素原子、硫黄原子又は基： $NR^{5a}$ 若しくは基： $CR^{6a}$   
 $R^{7a}$ （ここにおいて、 $R^{6a}$ は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $N-$   
 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコ  
 20 キシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、カルバモイル基及び $N-C_1-C_{10}$   
 $C_{10}$ アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換  
 されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族  
 基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、  
 $R^{7a}$ は、水素原子又は $C_1-C_6$ アルキル基を示し、 $R^{5a}$ は、前記の意味を有する）、  
 25  $Z_a$ は、縮合アリール基、アダマンチル基、アンスリル基、インダニル基、イン  
 デニル基、 $C_6-C_8$ シクロアルカニル基、 $C_6-C_8$ シクロアルカジエニル基、 $C_6-C_8$   
 $C_6-C_8$ シクロアルケニル基、ノルボルニル基及びフェナンスリル基からなる群よ  
 り選択される2ないし3環性の飽和若しくは不飽和の $C_6-C_{15}$ 縮合炭素環基又  
 はエチレンジオキシフェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、

- 5    ピリダジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される6員のヘテロ環基若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する2ないし3環性の縮合複素芳香環基を示す] で表される請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(3) 一般式 [I-b]



- 10    [式中、R<sup>b</sup>は、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、アロイル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルチオカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルチオカルバモイル基、N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基、N-アミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、N, N-ジ-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基、N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基及びN, N-ジ-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基、チエニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、テトラヒドロフラニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基、エチレンジオキシフェニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチ
- 15
- 20

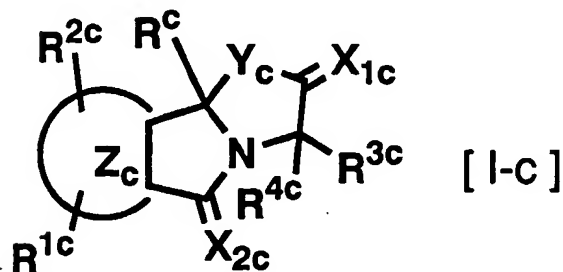
- オフェニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該ヘテロ環基又は該複素芳香環基が置換した、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_{10}$
- 5 アルキルチオカルバモイル基、チオカルボニル基並びにカルボニル基からなる群から選択される置換基並びに該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基及び $C_1-C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基からなる群より選択される置換基を1又はそれ以上有していてもよい、アリール基、アンスリル基及びフェナンスリル基からなる群より選択
- 10 される1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又はチエニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、テトラヒドロフラニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基若しくはエチレンジオキシフェニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3
- 15 環性の複素芳香環基、 $R^{1b}$ 及び $R^{2b}$ は、同一又は異なって、水素原子、アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アリール基、 $N$ -アリールアミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基及び $N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基からなる群から選択
- 20 される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $R^{3b}$ 及び $R^{4b}$ は、
- 25 同一又は異なって、水素原子、アジド基、アミジノ基、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシル基、グアニジノ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、環状の飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、環状の不飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $C_1-C_6$ アルコキ

- シ基及び $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基、該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基及び分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基からなる群から選択される置換基、アミノ基、カルバモイル基、カルボキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アラキルカルボニル基、  
 5 N-アラキルカルバモイル基、アリール基、アロイル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、N- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、N-アミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、アミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基及びN, N-ジ- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基、チエニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、テトラヒドロフラニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基、エチレンジオキシフェニル基、  
 10 ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該ヘテロ環基又は該複素芳香環基が置換した、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、チオカルボニル基並びにカルボニル基からなる群から選択される置換基並びに該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基及び $C_1-C_6$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基からなる群より選択される置換基を1又はそれ以上有していてもよい、アリール基、アンスリル基及びフェナ

- ンスリル基からなる群より選択される1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又はチエニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、テトラヒドロフラニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基若しくはエチレンジオキシフェニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基又は該アリール基、該炭素芳香環基、該ヘテロ環基若しくは該複素芳香環基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を示すか、又は $R^{3b}$ 及び $R^{4b}$ は、一緒になって、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基又は5若しくは6員の飽和炭素環基を形成し、 $X_{1b}$ は、酸素原子又は基： $NR^{5b}$ （ここにおいて、 $R^{5b}$ は、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基及び $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を示す）、 $X_{2b}$ は、酸素原子又は硫黄原子、 $Y_b$ は、酸素原子、硫黄原子又は基： $CR^{6b}R^{7b}$ （ここにおいて、 $R^{6b}$ は、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基及び $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $R^{7b}$ は、水素原子又は $C_1-C_6$ アルキル基を示す）、 $Z_b$ は、縮合アリール基、アンスリル基、 $C_6-C_8$ シクロアルカニル基、 $C_6-C_8$ シクロアルカジエニル基及び $C_6-C_8$ シクロアルケニル基からなる群より選択される2ないし3環性の飽和若しくは不飽和の $C_6-C_{15}$ 縮合炭素環基又はエチレンジオキシフェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される6員のヘテロ環基若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系

当たり1ないし5個有する2ないし3環性の縮合複素芳香環基を示す]で表される請求項1又は請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(4) 一般式 [I-c]



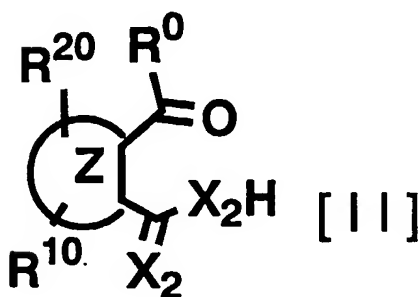
- 5 [式中、 $R^c$ は、置換基を有していてもよい、アリール基、1ないし3環性の $C_7$ – $C_{15}$ 炭素芳香環基（但し、アリール基を除く。）又は5若しくは6員のヘテロ環基若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基（但し、5又は6員のヘテロ環基を除く。）、 $R^{1c}$ 及び $R^{2c}$ は、同一又は異なって、水素原子、
- 10 アジド基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3$ – $C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、N–アラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、アリール基、N–アリールアミノ基、
- 15 アリールオキシ基、アリールスルホニル基、N–アリールスルホニルアミノ基、N–アリールスルホニルアミノ $C_1$ – $C_6$ アルキルアミノ基、N–アリールスルホニルアミノ $C_1$ – $C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルホニルアミノ $C_1$ – $C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2$ – $C_6$ アルカノイル基、N– $C_2$ – $C_6$ アルカノイルアミノ基、アロイル基、N–アロイルアミノ基、N–アロイル $C_1$ – $C_6$ アルキルアミノ基、N–アロイル $C_1$ – $C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N– $C_1$ – $C_6$ アルキルアミノ基、N、N–ジ– $C_1$ – $C_6$ アルキルアミノ基、N– $C_1$ – $C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N、N–ジ– $C_1$ – $C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N– $C_1$ – $C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1$ – $C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1$ – $C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1$ – $C_6$ アルキルチオ基、 $C_1$ – $C_6$ アルコキシ基、
- 20  $C_1$ – $C_6$ アルコキシカルボニル基、N– $C_3$ – $C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3$ –
- 25



- $C_6$ シクロアルキルオキシ基及び $N-C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基若しくは $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $R^{3c}$ 及び $R^{4c}$ は、同一又は異なって、水素原子、アジド基、アミジノ基、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、グアニジノ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和若しくは不飽和の $C_3-C_9$ 脂肪族基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $N-C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基及び $N-C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基、該置換基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、置換基を有していてもよい、アリール基、1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基（但し、アリール基を除く。）、5若しくは6員のヘテロ環基若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基（但し、5又は6員のヘテロ環基を除く。）又は該アリール基、該炭素芳香環基、該ヘテロ環基若しくは該複素芳香環基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を示すか、又は $R^{3c}$ 及び $R^{4c}$ は、一緒になって、直鎖若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基又は5若しくは6員の飽和若しくは不飽和の炭素環を形成し、 $X_{1c}$ 及び $X_{2c}$ は、同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子、 $Y_c$ は、酸素原子、硫黄原子又は基： $CHR^{5c}$ 若しくは基： $NR^{5c}$ （ここにおいて、 $R^{5c}$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、カルバモイル基及び $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基が

- らなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分枝鎖の飽和若しくは不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を示す)、 $Z_c$ は、縮合アリール基、2ないし3環性の飽和若しくは不飽和の $C_6-C_{15}$ 縮合炭素環基(但し、縮合アリール基を除く。)又は6員のヘテロ環基若しくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する2ないし3環性の縮合複素芳香環基(但し、6員のヘテロ環基を除く。)を示す]で表される請求項1に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(5) 一般式 [ I I ]



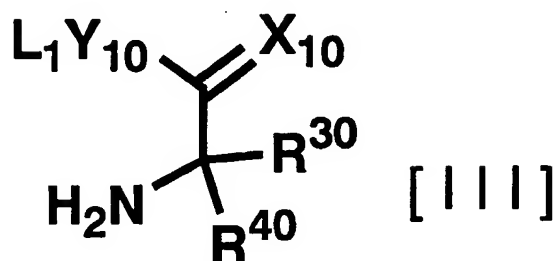
- 10 [式中、 $R^0$ は、アジド基、保護されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、環状の不飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、N, N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、N-アリールアミノ基、N, N-ジアリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスルファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、N-アリールスルファモイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、N-(N-アロイルアミノ) $C_1-C_{10}$ アル
- 15
- 20

- キルカルバモイル基、N-アロイルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシカルボニル基、  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ基、N, N-ジ-C  
 2-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N, N-ジ-C  
 1-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C  
 5 10アルキルチオカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル  
 基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルチオカルバモイル基、N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケ  
 ニルカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基、保護さ  
 れていてもよいN-アミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ア  
 ルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボ  
 10 ニルC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミ  
 ノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミ  
 ノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 アルキルスルファモイル基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルファモイル基、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、N-C<sub>1</sub>-  
 15 C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ  
 カルボニル基、保護されていてもよいアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、  
 N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、N, N-ジ-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルア  
 ミノ基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基、N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバ  
 モイル基及びN, N-ジ-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基からなる群よ  
 20 り選択される置換基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、  
 オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエ  
 ニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミ  
 ジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、  
 フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル  
 25 基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピ  
 ロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は  
 6員のヘテロ環基、アクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、イン  
 ダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、  
 カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリ

- ル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該ヘテロ環基又は該複素芳香環基が置換した、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、チオカルボニル基並びにカルボニル基からなる群から選択される置換基並びに該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基及び $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基からなる群より選択される置換基からなる群より選択される置換基を1又はそれ以上有していてもよい、アリール基、アセナフチレニル基、アダマンチル基、アンスリル基、インデニル基、ノルボルニル基及びフェナンスリル基からなる群より選択される1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又はイソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基若しくはアクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニ

- ル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より
- 5 選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基、 $R^{10}$ 及び $R^{20}$ は、同一又は異なって、水素原子、アジド基、保護されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、
- 10 ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、環状の不飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、アリール基、N-アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、N-アリールスルホニルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルアミノ基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N-アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、N- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、アロイル基、N-アロイルアミノ基、N-アロイル $C_1-C_{10}$ アルキルアミノ基、N-アロイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N, N-ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、N- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N, N-ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、N- $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、N- $C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、
- 20  $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ基及びN- $C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基若しくは $C_1-C_6$ アルコキシ基を示し、 $X_2$ 及び
- 25

Zは、前記の意味を有する] で表されるカルボン酸又はチオカルボン酸と一般式  
[ I I I ]



- [式中、Y<sub>10</sub>は、酸素原子又は基：NR<sup>50</sup>若しくは基：CR<sup>60</sup>R<sup>7</sup>（ここにおいて、R<sup>50</sup>は、水素原子、アミノ基の保護基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、カルバモイル基及びN-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基、直鎖の不飽和C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基、分枝鎖の飽和C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和のC<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基、R<sup>60</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、カルバモイル基及びN-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基又は該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基、直鎖の不飽和C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基、分枝鎖の飽和C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和のC<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基を示し、R<sup>7</sup>は、前記の意味を有する）、R<sup>30</sup>及びR<sup>40</sup>は、同一又は異なって、水素原子、アジド基、アミジノ基、保護されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、グアニジノ基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基、環状の不飽和C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>脂肪族基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイ

- ル基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルファモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基、 $N-C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $N-C_3-C_6$ シクロアルキルアミノ基、 $C_3-C_6$ シクロアルキルオキシ
- 5 基及び $N-C_3-C_6$ シクロアルキルカルバモイル基からなる群から選択される置換基、該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基及び分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基からなる群から選択される置換基、アジド基、保護されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ
- 10 シ基、保護されていてもよいカルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、スルホ基、ニトロ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、ホルミル基、ホルミルアミノ基、環状の飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、環状の不飽和 $C_3-C_9$ 脂肪族基、アラルキル基、 $N$ -アラルキルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、 $N$ -アラルキルカルバモイル基、アリール基、 $N$ -アリールアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジアリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルアミノ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、アリールスル
- 15 ファモイル基、アリールスルファモイルオキシ基、 $N$ -アリールスルファモイル $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、アリールスルファモイル $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $N$ -アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、 $N$ -( $N$ -アロイルアミノ) $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ -アロイルアミノ $C_1-C_{10}$ アルコキシカルボニル基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $N-C_2-C_6$
- 20 アルカノイルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、 $N-C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_2-C_6$
- 25

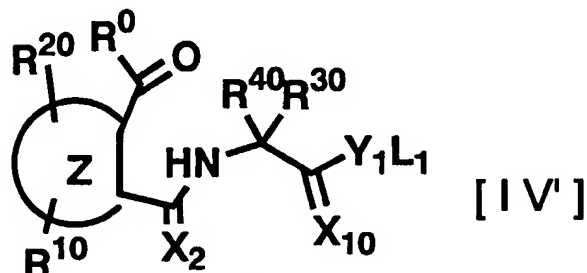
- アルケニルカルバモイル基、保護されていてもよいN-アミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルカルバモイル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルファモイル基、N, N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルファモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、保護されていてもよいアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、N, N-ジ-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基、N-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基及びN, N-ジ-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルカルバモイル基からなる群より選択される置換基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基、アクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より



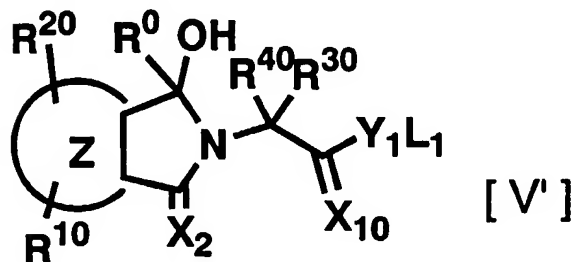
- 選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基並びに該ヘテロ環基又は該複素芳香環基が置換した、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_1-C_{10}$ アルキルチオカルバモイル基、チオカルボニル基並びにカルボニル基からなる群から選択される置換基並びに該置換基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基及び $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基からなる群より選択される置換基からなる群より選択される置換基を1又はそれ以上有していてもよい、アリール基、アセナフチレニル基、アダマンチル基、
- 10 アンスリル基、インデニル基、ノルボルニル基及びフェナンスリル基からなる群より選択される1ないし3環性の $C_7-C_{15}$ 炭素芳香環基又はイソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される5又は6員のヘテロ環基若しくはアクリジニル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、エチレンジオキシフェニル基、カルバゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キノリル基、クマロニル基、クロメニル基、フェナンスリジニル基、フェナンスロリニル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチオフェニル基、シンノリニル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、フェナキサジニル基、フェノチアジニル基、フタラジニル基、
- 25 プテリジニル基、プリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1環系当たり1ないし5個有する1ないし3環性の複素芳香環基又は該アリール基、該炭素芳香環基、該ヘテロ環基若しくは

該複素芳香環基で置換されていてもよい、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基を示すか、又は $R^{30}$ 及び $R^{40}$ は、一緒になって、直鎖の飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、直鎖の不飽和 $C_1-C_9$ 脂肪族基、分枝鎖の飽和 $C_1-C_9$

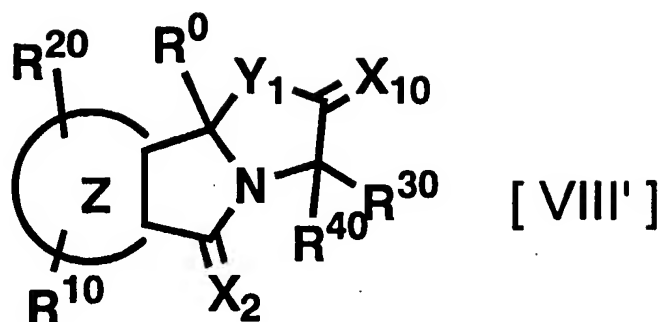
- 5 脂肪族基若しくは分枝鎖の不飽和の $C_1-C_9$ 脂肪族基又は5若しくは6員の飽和炭素環基若しくは5若しくは6員の不飽和の炭素環を形成し、 $L_1$ は、水素原子、カルボキシル基の保護基若しくはアミノ基の保護基又はペプチドの固相合成におけるカルボキシル基若しくはアミノ基の樹脂担体、 $X_{10}$ は、酸素原子、硫黄原子又は基： $NR^{50}$ （ここにおいて、 $R^{50}$ は前記の意味を有する）を示す]
- 10 されるアミン誘導体とを反応させ、アミノ基の保護基、ヒドロキシ基の保護基又はカルボキシル基の保護基を適宜除去することにより、一般式[IV']



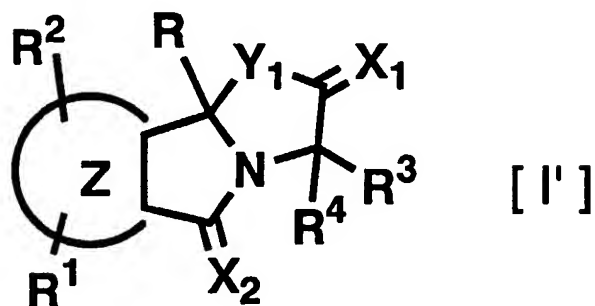
- [式中、 $Y_1$ は、酸素原子又は基： $NR^5$ 若しくは基： $CR^6R^7$ （ここにおいて、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は、前記の意味を有する）を示し、 $R^0$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $L_1$ 、 $X_2$ 、 $X_{10}$ 及び $Z$ は前記の意味を有する]
- 15 式で表される化合物及び一般式[V']



- [式中、 $R^0$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $L_1$ 、 $X_2$ 、 $X_{10}$ 、 $Y_1$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する]で表される化合物の平衡混合物とし、次いで当該平衡混合物を、
- 20 不活性有機溶媒中で、酸と反応させて、一般式[VIII']



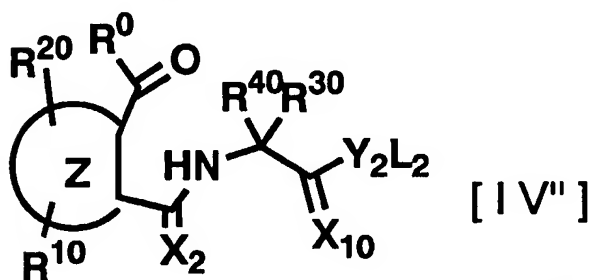
[式中、 $R^0$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $X_2$ 、 $X_{10}$ 、 $Y_1$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する]で表される化合物とし、適宜保護基を除去することを特徴とする、  
一般式 [ I' ]



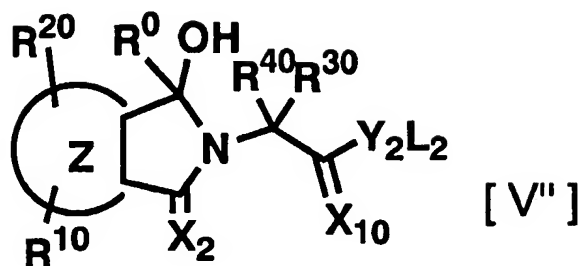
5

[式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する]で表される化合物又はその医薬上許容される塩の製造法。

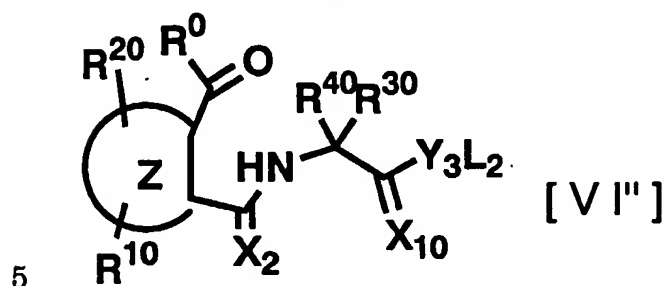
(6) 一般式 [ IV' ' ]



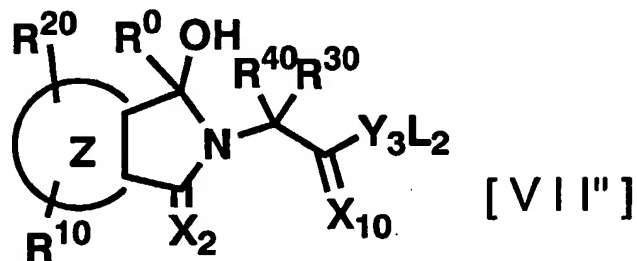
10 [式中、 $Y_2$ は、酸素原子、 $L_2$ は、水素原子を示し、 $R^0$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $X_2$ 、 $X_{10}$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する]で表される化合物と一般式[V'']



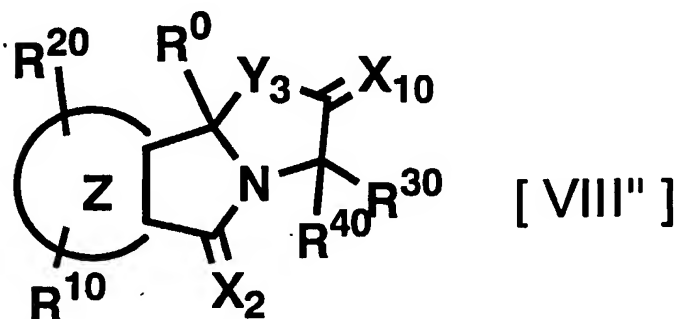
[式中、 $R^0$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $L_2$ 、 $X_2$ 、 $X_{10}$ 、 $Y_2$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する]で表される化合物との平衡混合物とし、該平衡混合物と硫化剤とを反応させ、一般式 [V I'']



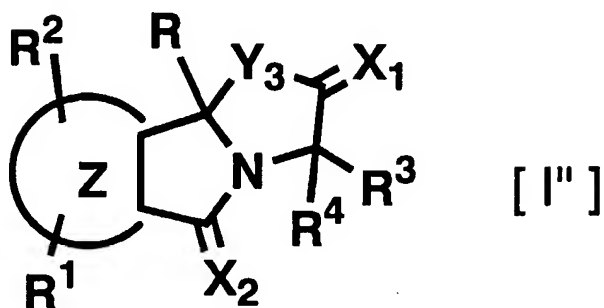
[式中、 $Y_3$ は硫黄原子を示し、 $R^0$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $L_2$ 、 $X_2$ 、 $X_{10}$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する]で表される化合物と一般式 [V I I'']



[式中、 $R^0$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $L_2$ 、 $X_2$ 、 $X_{10}$ 、 $Y_3$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する]で表される化合物との平衡混合物とし、次いで、酸と反応させて、一般式 [V I I I'']

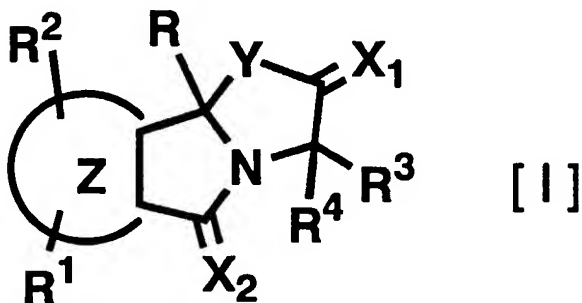


〔式中、 $R^0$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $X_2$ 、 $X_{10}$ 、 $Y_3$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する〕で表される化合物とし、適宜保護基を除去することを特徴とする、  
一般式〔I' '〕



- 5 〔式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_3$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する〕で表される化合物又はその医薬上許容される塩の製造法。

(7) 一般式〔I〕



〔式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y$ 及び $Z$ は前記の意味を有する。〕

- 10 で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤、糖尿病の慢性合併症の予防剤又は抗肥満剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05723

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/048, 491/147, 487/04, 471/14, 487/14, 513/04, 513/14, 498/14, 498/04, A61K31/424, 31/437, 31/4188, 31/4985, 31/407, 31/519, 31/5377, 31/4439, 31/429, 31/5025, A61P3/10, 3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/048, 491/147, 487/04, 471/14, 487/14, 513/04, 513/14, 498/14, 498/04, A61K31/424, 31/437, 31/4188, 31/4985, 31/407, 31/519, 31/5377, 31/4439, 31/429, 31/5025, A61P3/10, 3/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US, 4701208, A (American Cyanamid Co.), 20 October, 1987 (20.10.87), Examples 51 to 52A & EP, 133309, A1 & EP, 277661, A1 & ES, 534790, A1 & JP, 60-069083, A & JP, 6-116264, A	1-5 6,7
X A	EP, 195745, A1 (CIBA-GEIGY A.G.), 24 September, 1986 (24.09.86), Tables 1-9 & JP, 61-212586, A & US, 4721522, A & US, 4726838, A & US, 4743296, A	1-5 6,7
X A	JP, 63-295575, A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 01 December, 1988 (01.12.88), Table 1 (Family: none)	1-5 6,7
X A	Tecle, Berhane, et al., 'Differential routes of metabolism of imidazolinones: basis for soybean (Glycine max) selectivity' Pestic. Biochem. Physiol. (1993), Vol.46, No.2, pp.120-30, Fig.6	1-5 6,7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
28 November, 2000 (28.11.00)

Date of mailing of the international search report  
12 December, 2000 (12.12.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.


## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05723

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US, 4846876, A (Bayer A.G.), 11 July, 1989 (11.07.89), Table 1 & DE, 3634952, A1 & EP, 267412, A1 & JP, 63-112582, A	1-4 5-7
X A	US, 4997947, A (Ciba-Geigy A.G.), 05 March, 1991 (05.03.91), Tables 3.00-3.16 and 12.00-12.02 & EP, 296109, A2 & JP, 1-025774, A	1-4 5-7
X A	US, 4741767, A (Hoffmann-La Roche, F., und Co. A.G.), 03 May, 1988 (03.05.88), Tables 1-3 & EP, 183993, A2 & JP, 61-122206, A & ES, 548913, A1	1-4 5-7
X A	US, 4565566, A (Bayer A.G.), 21 January, 1986 (21.01.86), Eexamples 1 to 4 & DE, 3520390, A1 & EP, 170860, A1 & JP, 61-056181, A	1-4 5-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>7</sup> C07D491/048, 491/147, 487/04, 471/14, 487/14, 513/04, 513/14, 498/14, 498/04, A61K31/424, 31/437, 31/4188, 31/4985, 31/407, 31/519, 31/5377, 31/4439, 31/429, 31/5025, A61P3/10, 3/04		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>7</sup> C07D491/048, 491/147, 487/04, 471/14, 487/14, 513/04, 513/14, 498/14, 498/04, A61K31/424, 31/437, 31/4188, 31/4985, 31/407, 31/519, 31/5377, 31/4439, 31/429, 31/5025, A61P3/10, 3/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US, 4701208, A (American Cyanamid Co.), 20.10月.1987 (20.10.87), 実施例51-52A参照 & EP, 133309, A1 & EP, 277661, A1 & ES, 534790, A1 & JP, 60-069083, A & JP, 6-116264, A	1-5 6, 7
X A	EP, 195745, A1 (CIBA-GEIGY A.G.), 24.9月.1986 (24.09.86), 表1-9参照 & JP, 61-212586, A & US, 4721522, A & US, 4726838, A & US, 4743296, A	1-5 6, 7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 28.11.00		国際調査報告の発送日 12.12.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員)  4C 9639 新留 豊 電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 63-295575, A (日産化学工業株式会社), 1.12月.1988 (01.12.88), 第1表参照 (ファミリーなし)	1-5 6,7
X A	Tecle, Berhane, et al., ' Differential routes of metabolism of imidazolinones: basis for soybean (Glycine max) selectivity' Pestic. Biochem. Physiol. (1993), Vol.46, No.2, p.120-30, 図6参照	1-5 6,7
X A	US, 4846876, A (Bayer A.G.), 11.7月.1989 (11.07.89), 表1参照 & DE, 3634952, A1 & EP, 267412, A1 & JP, 63-112582, A	1-4 5-7
X A	US, 4997947, A (Ciba-Geigy A.G.), 5.3月.1991 (05.03.91), 表3.00-3.16及び表12.00-12.02参照 & EP, 296109, A2 & JP, 1-025774, A	1-4 5-7
X A	US, 4741767, A (Hoffmann-La Roche, F., und Co. A.G.) 3.5月.1988 (03.05.88), 表1-3参照 & EP, 183993, A2 & JP, 61-122206, A & ES, 548913, A1	1-4 5-7
X A	US, 4565566, A (Bayer A.G.), 21.1月.1986 (21.01.86), 実施例1-4参照 & DE, 3520390, A1 & EP, 170860, A1 & JP, 61-056181, A	1-4 5-7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**